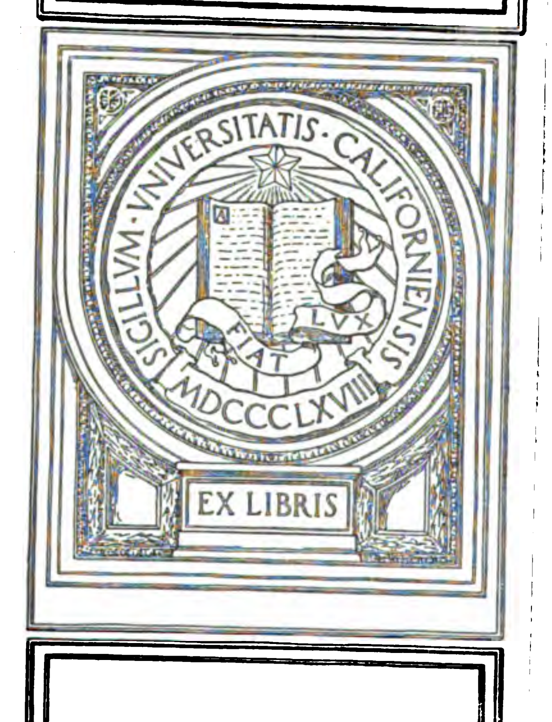



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





ZEITSCHRIFT
FÜR
HYGIENE
UND
INFECTIONSKRANKHEITEN,

HERAUSGEGEBEN

VON

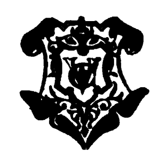
DR. R. KOCH, UND DR. C. FLÜGGE,

GEH. MEDICINALRATH UND DIRECTOR DES INSTITUTES FÜR INFECTIONS-KRANKHEITEN ZU BERLIN.

O. Ö. PROFESSOR UND DIRECTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTES DER UNIVERSITÄT BRESLAU.

ZWÖLFTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND SIEBEN TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON VEIT & COMP.

1892.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Inhalt.

Seite

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten in Berlin.]

Die Blutserumtherapie bei Diphtherie und Tetanus.

Einleitung.

Von

Stabsarzt Dr. **Behring,**
Assistenten am Institut für Infectionskrankheiten.

Meine zuerst bei der Diphtherie, dann beim Tetanus im Laboratorium ausgeführte Blutserumtherapie basirt auf der Voraussetzung, dass die Ursache für die künstlich erzeugte Immunität gegenüber Infectionen darauf beruht, dass die Blutbeschaffenheit des immun gewordenen Individuums eine Aenderung erlitten hat; und sie basirt auf der weiteren Hypothese, dass diese Aenderung sich im Wesentlichen auf die löslichen unbelebten Bestandtheile des Blutes erstreckt.

Die letztere Anschauung steht in striktem und bewusstem Gegensatz zu der in der modernen Medicin, namentlich durch Virchow's Autorität bisher herrschenden, welche die Ursache für das differente Verhalten verschiedener Individuen gegenüber den Infectionen in einer besonderen Eigenschaft der lebenden cellulären Bestandtheile des Körpers suchte.

Den lebhaftesten Ausdruck und die consequenteste Durchbildung hat diese Auffassung in der von Metschnikoff inaugurirten Phagocytosenlehre gefunden. Es war nur natürlich und leicht begreiflich, dass von allen, die wir auf dem Boden der Cellularpathologie stehen, Metschnikoff's Lehre mit grösstem Interesse aufgenommen wurde. Bot sie doch eine, wenn auch nur entfernte Aussicht, über die Cellularpathologie hinaus zu einer Cellulartherapie zu kommen.

Ob zwischen den beiden eben skizzirten Hypothesen, der humoralen und der cellularen, sich in der Zukunft eine Vermittelung finden, oder ob die eine oder die andere für sich allein den Sieg davon tragen wird, das

kann gegenwärtig schwerlich durch Theoretisiren und durch Deductionen irgend welcher Art entschieden werden.

Noch stehen sich die Meinungen vieler experimentell arbeitender Bacteriologen diametral gegenüber.

Indessen für die Verfolgung ärztlicher Ziele, für die Aufgabe des Mediciners, Heilmittel für noch nicht heilbare Infectionen zu finden, hat man nicht nöthig, die Entscheidung dieser Frage abzuwarten.

Da kann man sich auf den altbewährten praktischen Standpunkt stellen und den Werth der in Frage kommenden Theorien nach dem Grundsatz beurtheilen: „An ihren Früchten sollt ihr sie erkennen."

Es ist dabei für die Sache nur vortheilhaft, wenn die Bekämpfung der Infectionen von den allerverschiedensten Ausgangspunkten unternommen wird, und wenn man in diesem Specialgebiet jeden nach seiner Eigenart arbeiten lässt; das Proselytenmachen für irgend welche Dogmen hat einen wahren Fortschritt der Erkenntniss nie zu Tage gefördert.

In diesem Sinne will ich, ohne mich auf den Versuch einzulassen, Meinungen zu entkräften, die ich nicht theile, einen Ueberblick über diejenigen Versuchsergebnisse an dieser Stelle bringen, welche in therapeutischer Beziehung auf Grund der humoralen Auffassung des Wesens der erworbenen Immunität bis jetzt gewonnen sind, und die nun ihrerseits eine Stütze für die Berechtigung dieser Auffassung geben.

Man kann den Beweis dafür, dass die Immunität durch gelöste Bestandtheile des Blutes bedingt wird, auf verschiedene Weise zu führen versuchen; immer aber wird es nothwendig sein, von Fall zu Fall vorzugehen und für jede Krankheit besonders, sowie für jede Thierart besonders die Untersuchung anzustellen. Es wäre ja denkbar, dass für eine Reihe von Fällen die humorale, für eine andere Reihe die cellulare Erklärung die bessere ist.

Ich selbst bin, seitdem ich durch das eigenartige Verhalten des Serums milzbrandimmuner Ratten gegenüber den Milzbrandbacterien überhaupt auf die Idee gekommen war, das Blut für die Immunität verantwortlich zu machen, in folgender Weise vorgegangen.

Ich hatte gefunden, dass zwar die Milzbrandbacillen im Blut und im Serum der Mäuse, Meerschweinchen, der Kaninchen, der Hammel, Rinder u. s. w. sich reichlich vermehren; aber dass sie im Rattenblut und Rattenserum keine Entwickelung zeigen, vielmehr schnell degeneriren, und wenn sie einige Zeit darin gelassen sind, absterben.

Unter der Voraussetzung, dass das circulirende Blut der lebenden Ratten sich gegenüber den Milzbrandbacillen ebenso verhält, wie das extravasculäre Blut, schien mir diese milzbrandbacterientödtende Eigenschaft

des Rattenblutes eine ausreichende Erklärung für die Milzbrandwiderständigkeit dieser Thiere zu liefern, und andererseits war mir auch die grosse Empfänglichkeit von Mäusen und Meerschweinchen sehr plausibel gemacht durch die Thatsache, dass Mäuse- und Meerschweinchenblut auch nicht die Spur einer bactericiden oder entwickelungshemmenden Fähigkeit gegenüber den Milzbrandbacillen aufwies.

Ich möchte dieses differente Verhalten des Blutes milzbrandwiderständiger und milzbrandempfänglicher Thiere in ihrer Wichtigkeit für die hier in Frage stehende Erklärung der Immunität ganz besonders hervorheben; es wird gegenwärtig häufig vergessen, dass hierin das punctum saliens beruht, und dass die bactericiden Eigenschaften des Blutes erst hierdurch eine Bedeutung für die Immunitätsfrage gewonnen haben.

Durch die Beobachtungen von Gscheidlen und Moritz Traube, Grohmann, v. Fodor, Nutall, Nissen, Buchner, die zu der Anschauung führten, dass die bacterientödtende Fähigkeit eine Eigenschaft sei, die jedem Blute qualitativ in ähnlicher oder gleicher Weise zukomme, hätte selbstverständlich Niemand zu der Idee gelangen können, damit die grossen Unterschiede zu erklären, die thatsächlich in der Empfänglichkeit für Infectionskrankheiten bei verschiedenen Thieren existiren.

Erst durch die Constatirung ganz specifischer Differenzen im Blut empfänglicher und im Blut unempfänglicher Thiere, wie sie zuerst von mir für den Milzbrand, später in Bouchard's Laboratorium für den pyoceaneus, dann von mir und Nissen für die durch den Vibrio Metschnikovi erzeugte Bacteriensepticämie, constatirt wurden, konnte daran gedacht werden, die Existenz bacterienfeindlicher Agentien im Blute für die Erklärung der Immunität zu verwerthen.

Nichts wäre nun einfacher und durchsichtiger gewesen als die Immunitätslehre, wenn sich durchgehends gezeigt hätte, dass vom Blut eines Thieres diejenigen Krankheitserreger, gegen welche es immun ist, abgetödtet werden, diejenigen aber, welche nach ihrer Verimpfung den Tod eines Thieres herbeiführen, im Blut desselben zu wachsen und sich zu vermehren im Stande sind.

Es war eine sehr mühevolle Arbeit, welche Nissen und ich unternahmen, um an recht vielen Einzelbeispielen zu sehen, ob solch' ein correspondirendes gesetzmässiges Verhältniss besteht oder nicht; indessen das Endresultat derselben musste dahin lauten, dass nicht immer das Vorhandensein bactericider Eigenschaften des Blutes in erkennbarer Beziehung zur Immunität steht und andererseits dass trotz mangelnder abtödtender Wirkung Immunität vorhanden sein kann.

Aber für mehrere Krankheiten und bei einzelnen Thierarten liess sich doch ein gesetzmässiges Verhalten derart nachweisen, dass alle im-

munen Thiere ein Blut lieferten, welches auch extravasculär die in Frage kommenden Krankheitserreger abtödtete, alle nicht immunen Thiere dagegen in ihrem Blute diese Fähigkeit nicht erkennen liessen; freilich war das in vollem Maasse nur für die künstlich erzeugte Immunität gegenüber dem Vibrio Metschnikovi der Fall. Beim Milzbrand liessen sich die gefundenen Thatsachen in verschiedener Weise deuten. Wir werden später sehen, dass constante Beziehungen zwischen Immunität und Beschaffenheit der Blutflüssigkeit sich nur für die erworbene Immunität behaupten lassen, nicht für die angeborene.

Zu einer einheitlichen Erklärung des differenten Verhaltens verschiedener Thiere gegenüber den einzelnen Infectionskrankheiten kann man demnach auf diesem Wege nicht gelangen.

So wenig erwünscht dieses Ergebniss sein mag, so sehr muss doch damit gerechnet werden. Ausser der Fähigkeit des Blutes Bacterien abzutödten, muss darnach der Organismus noch andere Mittel haben, um sich der krank machenden Wirkung der Infectionserreger zu erwehren. Solche aufzusuchen, war die nächste Aufgabe, die ich mir stellte.

Nun fielen diese eben geschilderten, mehr negativen Versuchsergebnisse gerade in die Zeit, wo durch die Untersuchungen von Roux und Yersin für die Diphtherie, von Kitasato für den Tetanus in den Bacterienculturen Gifte von solch' unerhörter Wirkung gefunden wurden, dass es einigermassen verständlich sein konnte, wie diese Krankheitserreger den Tod des inficirten Individuums herbeiführen können, ohne dass sie anderswo, als an der Stelle der Infection gefunden werden.

Hier kann von einer deletären Wirkung der Bacterien dadurch, dass sie dem inficirten Körper Nährstoffe entziehen, oder dass sie ihn vermöge ihrer Menge und Vertheilung gewissermassen ersticken, oder endlich dass sie in Folge der Anhäufung in einzelnen Gefässgebieten embolische Processe bewirken, gar nicht mehr die Rede sein; hier drängt sich das Bild einer wahren Intoxication vollständig in den Vordergrund.[1]

Was wir weiter von den Eigenschaften des Tetanusgiftes und des Diphtheriegiftes erfuhren, bezog sich dann vor allem auf seine ausserordentliche Labilität. Verhältnissmässig geringe Temperaturgrade, auch chemische Processe, die wir uns sonst als nur wenig eingreifend vorstellen, heben schon die specifische Wirkung dieser Gifte auf. Dabei besteht durchaus kein correspondirendes Verhältniss zwischen der bacterienfeindlichen und der giftvernichtenden Wirkung physikalischer eund chemischer Agentien.

[1] Bekanntlich ist diese Betrachtungsweise, nach welcher lebende Krankheitserreger durch ihre Giftproduction krankmachend wirken, hauptsächlich auf Brieger's experimentelle Arbeiten zurückzuführen.

Angesichts dieser Thatsachen lag die Frage nahe, ob man nicht möglicher Weise zur Erreichung einer erfolgreichen Allgemeinbehandlung der Diphtherie und des Tetanus als Angriffspunkt zweckmässiger die von den Diphtherie- und Tetanusbacterien producirten Gifte wählt, als die Bacterien selbst.

Mir selbst war dieser Gedankengang schon bei anderer Gelegenheit geläufig geworden; nämlich bei meinen Studien über das Zustandekommen der Jodoformwirkung, bei welchen ich zu dem Resultat gekommen war, dass viele sehr in die Augen springende Heilwirkungen des Jodoforms nicht sowohl durch seine Beeinflussung der Bacterien, als vielmehr durch die Paralysirung entzündung- und eiterungerregender Bacterienproducte zu erklären sind.

Als nächste Frucht der experimentellen Prüfung dieser Idee ergab sich, dass es in der That gelingt, mit verschiedenen Mitteln diphtherieinficirte Thiere zu heilen, ohne dass die Diphtheriebacillen abgetödtet zu werden brauchen; und die gleiche Beobachtung konnte dann auch für den Tetanus von Kitasato gemacht werden.

Indessen musste ich mich bald überzeugen, dass nur die Localbehandlung mit Chemikalien einen einigermassen sicheren Heilerfolg erwarten lässt, und dass die Chemikalien ihre Wirkung versagen, wenn man entfernt von der Infectionsstelle diese Mittel applicirt. Ausserdem war für die praktische Verwerthung dieser Behandlungsmethode der Umstand wenig erfolgversprechend, dass die Behandlung alsbald nach erfolgter Infection vorgenommen werden musste; schon wenige Stunden später war sie aussichtslos.

Das eine aber hatte sich mit voller Sicherheit ergeben, dass nämlich eine Heilwirkung erreichbar ist, ohne dass die Krankheitserreger dabei zu Grunde gehen.

Diese Beobachtung warf ein ganz unerwartetes Licht auch auf die Immunitätsfrage.

Wenn lebende und für nicht behandelte Thiere virulente Bacterien im Organismus vorher empfänglicher Individuen nach der Behandlung beispielsweise mit Jodtrichlorid oder mit Goldnatriumchlorid existiren und doch nicht den Tod des so behandelten Thieres herbeiführen, dann bleibt kaum eine andere Deutungsweise übrig, als dass durch diese Vorbehandlung Immunität eingetreten ist; und in der That zeigte sich, dass diphtherie- und tetanusinficirte Thiere nach definitiv erfolgter Heilung nachträgliche Infectionen überstanden, oder doch wenigstens viel besser vertrugen, als nicht vorbehandelte Controlthiere. Als nun aber Blutuntersuchungen bei den so immun gewordenen Thieren angestellt wurden, da ergab sich, dass zwar ihr Blut nicht im Stande war, die in Frage kom-

menden Bacterien abzutödten, dass es dagegen in hervorragendem Grade die Fähigkeit gewonnen hatte, das Diphtheriegift bezw. das Tetanusgift unschädlich zu machen.

Damit war ein ganz neuer, bis dahin noch gar nicht berücksichtigter Gesichtspunkt für das Verständniss des Zustandekommens der Immunität gewonnen, und es blieb nunmehr nur noch übrig zu prüfen, wie weit die Tragfähigkeit dieses neuen Erklärungsprincips reicht, und ob dasselbe für die Gewinnung therapeutischer Erfolge nutzbar gemacht werden könne.

Bei der enormen giftzerstörenden Fähigkeit, die ich in Gemeinschaft mit Hrn. Kitasato am Blut tetanusimmun gewordener Kaninchen constatirte, drängte sich ganz von selbst der Gedanke auf, solches Blut bei anderen tetanusempfänglichen Thieren als Heilmittel zu versuchen; und wenn ich vorher bei der Diphtherie zwar deutlich erkennbare, aber doch nicht befriedigende günstige Beeinflussung des Krankheitsprocesses durch das Blut diphtherieimmuner Thiere gesehen hatte, so war beim Tetanus gleich von vornherein das Resultat ein solches, dass es unsere kühnsten Erwartungen übertraf.

Von jetzt an konnte gar kein Zweifel mehr existiren, dass die Ursache der erworbenen Tetanusimmunität im Blute, und zwar — da wir auch mit dem Serum die gleichen Erfolge erzielten — in den gelösten Bestandtheilen des Blutes zu suchen ist; ein schlagenderer Beweis kann kaum gefordert werden, als wenn man zeigt, dass noch mit dem zellenfreien extravasculären Blut immunisirter Thiere die Immunität auf andere frische Thiere übertragen werden kann.

Die weiteren Studien ergaben dann, dass die Leistungsfähigkeit des Blutes in immunisirender und heilender Richtung durchaus abhängig ist von dem Grade der Immunität, welchen die blutliefernden Thiere erhalten haben, und dass auch für die Diphtherie ebenso befriedigende, therapeutische Resultate zu bekommen sind, wenn nur die Immunisirung recht weit getrieben ist.

Nun ist schon beim Tetanus die Aufgabe, ursprünglich leicht empfängliche Individuen in hoch immune zu verwandeln, anfänglich nicht ganz leicht gewesen; noch viel schwerer aber ist sie es für die Diphtherie, und es lag der Gedanke nahe zu versuchen, ob man nicht viel leichter zum Ziele gelangen kann, wenn das Blut von solchen Thieren zu therapeutischen Zwecken benutzt wird, die von Natur gegen eine Infectionskrankheit in hohem Grade immun sind.

Es zeigt sich aber immer mehr, dass solche Thiere, welche angeborene Immunität gegenüber einer Infectionskrankheit besitzen, kein Blut liefern, mit dem man andere Thiere immunisiren oder heilen kann. Ich lasse es dahin gestellt, ob die Ursache darin gelegen ist, dass die

Immunität der von Natur für eine Krankheit nicht empfänglichen Thiere auf einer besonderen Beschaffenheit nicht sowohl der Körperflüssigkeiten, sondern lebender Zellencomplexe beruht, oder ob auch bei ihnen die Ursache zwar im Blut zu suchen ist, wir jedoch die immunitätverleihenden Körper im extravasculären Blut, also ausserhalb des lebenden Organismus, nicht mehr nachweisen können; jedenfalls scheinen sich die Angaben derjenigen Autoren, welche mit dem Blut von Thieren ohne künstliche Zufuhr immunisirender Substanzen ausgesprochene Heilwirkungen erzielt haben wollten, nicht zu bestätigen.

Weder für den Milzbrand, noch für den Schweinerothlauf und die Mäusesepticämie haben die diesbezüglichen Mittheilungen von Ogata und Jasahura (Tokio) in den bacteriologischen Laboratorien in München, Rom und in Pasteur's Institut bei der Nachprüfung sich als stichhaltig erwiesen. Für den Tetanus hat Kitasato und nach ihm Vaillard gezeigt, dass die von Natur immunen Hühner kein Heilserum liefern. Für die Diphtherie habe ich mit Stabsarzt Wernicke weder das Blut von diphtherieimmunen Mäusen und Ratten, noch das Blut von Hunden, Pferden, Rindern und von verschiedenen Geflügel wirksam gefunden.

Ob das Blut von Ziegen und Schafen, wie einige französische Autoren behaupten, gegenüber der Tuberculose eine specifische Heilwirkung ausübe, und ob bei dieser Krankheit eine Ausnahme von der im Uebrigen, wie es scheint, allgemein gültigen Regel zu statuiren ist, bleibt noch abzuwarten. Bestätigungen für die diesbezüglichen Mittheilungen stehen noch aus.

Im Gegensatz dazu wächst die Zahl der Beobachtungen von Heilkörpern im Blut künstlich immunisirter Thiere immer mehr.

Abgesehen von den Bestätigungen, welche für tetanusimmunisirte Kaninchen und Hunde aus Bologna seitens des Prof. Tizzoni und Frl. Cattani, aus Frankreich von Vaillard gekommen sind, abgesehen von den weiteren positiven Resultaten, die ich an Pferden und Hammeln und Kitasato gleichfalls an Hammeln bekommen haben, abgesehen ferner von dem Nachweis heilung- und immunitätverleihender Substanzen gegenüber der Diphtherie im Blut immunisirter Meerschweinchen, Kaninchen und Hammel, welchen Wernicke und ich erbracht haben, sind auch andere Krankheiten durch das Blut immunisirter Thiere geheilt worden; so die durch A. Fränkel's Pneumoniekokken erzeugte Infectionskrankheit (Foa, Emmerich, Klemperer, Kruse u. Pansini) und der Schweinerothlauf (Emmerich). Gegenüber dem Bacillus pyocyaneus hat Bouchard zwar nicht volle Heilung, aber doch günstige Beeinflussung des Krankheitsprocesses bei Kaninchen erzielt; ich selbst habe dann weitere Erfahrungen an Streptokokken gesammelt, welche mir den Beweis

liefern, dass es nur darauf ankommt, ursprünglich für eine Infektionskrankheit empfänglichen Thieren recht hohe Immunität zu verschaffen: die Heilwirkung mit dem Blut derselben bei anderen Thieren wird man dann nie vermissen, falls man bei Berechnung der anzuwendenden Blutmenge in gehöriger Weise das Körpergewicht der zu behandelnden Individuen berücksichtigt, wie ich das an anderer Stelle auseinandergesetzt habe.

Auch bei solchen Krankheiten, bei denen die Infectionserreger noch nicht bekannt sind, wie bei der Tollwuth, sind schon immunitätverleihende Wirkungen des Blutes immunisirter Thiere mitgetheilt worden (Tizzoni); vor allem aber dürfen in dieser Aufzählung nicht die schönen Untersuchungen Ehrlich's fehlen; dieselben beziehen sich zwar nicht auf Infectionen; durch den Nachweis jedoch von Heilwirkungen im Blut solcher Thiere, welche gegen verschiedene giftige Pflanzeneiweisse immun gemacht wurden, wird für die Verallgemeinerung meiner Auffassung des Zustandekommens der erworbenen Immunität eine viel breitere Basis geschaffen, als das durch die Hinzufügung einer neuen Infectionskrankheit geschehen könnte, für welche jene Auffassung zutrifft.

Den gegenwärtigen Stand der Immunitätsfrage möchte ich nach alledem dahin präcisiren: Für die angeborene Immunität ist eine allgemein gültige Erklärungsweise ihres Zustandekommens noch nicht vorhanden. Für die künstlich erzeugte Immunität ist bei einer Reihe von genauer studirten Infektionen das Verständniss so weit gefördert, dass wir dieselbe mit Sicherheit auf eine Eigenschaft des Blutes, und zwar des zellfreien Blutes zurückführen können; bei keiner Krankheit aber, gegen welche ein genügend hoher Grad von Immunität bei ursprünglich leicht empfänglichen Thieren erzeugt worden ist, hat bisher irgend Jemand das Fehlen von immunitätverleihenden Körpern im extravasculären Blut der immunisirten Individuen nachgewiesen.

Mit der Erreichung dieses Standpunktes ist der weitere Weg für die Gewinnung specifisch wirkender Heilmittel gegen Infectionskrankheiten klar vorgezeichnet. Man hat zunächst bei empfänglichen Individuen einen hohen Grad von Immunität zu erzeugen und dann zu versuchen, ob das Blut des immunisirten Thieres bei einem anderen schützende und heilende Wirkung hervorzubringen im Stande ist.

Die Frage, worauf diese Wirkung, wenn sie constatirt wird, beruht, wird zwar wissenschaftlich immer sehr interessant bleiben; vom praktischen Standpunkt aus kann es uns gegenwärtig aber ziemlich gleichgültig sein, ob dabei die bacterientödtenden oder giftvernichtenden Eigen-

schaften des Blutes oder beide zusammen eine Rolle spielen, oder ob vielleicht gar Kräfte dabei thätig sind, an die wir jetzt noch gar nicht denken; wichtiger als die Entscheidung dieser Frage ist mir selbst gegenwärtig die Gewinnung des heilenden Blutes in solcher Wirksamkeit und Menge, dass es für den leidenden Menschen Anwendung finden kann.

Auf dieses Ziel waren die Arbeiten gerichtet, die ich in Gemeinschaft mit mehreren anderen Herren im Laufe des letzten Jahres unternommen habe. Von diesen Untersuchungen sollen diejenigen, welche die Diphtherie und den Tetanus betreffen, im Folgenden mitgetheilt werden.

Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren bei der Diphtherie.

Von

Stabsarzt Dr. **Behring,**
Assistenten am Institut für Infectionskrankheiten,

und

Stabsarzt Dr. **Wernicke,**
Assistenten am hygienischen Institut der Universität Berlin.

Bei unseren gemeinschaftlichen experimentellen Diphtheriestudien an Thieren sind wir in Bezug auf die Fragen der Immunisirungs- und Heilungsmöglichkeit gegenüber der Diphtherie zu einem gewissen Abschluss gekommen, und es scheinen uns die Ergebnisse unserer Studien von solcher Art zu sein, dass man nunmehr auch an ihre Verwerthung für den durch die Diphtherie bedrohten und für den diphtheriekranken Menschen denken kann.

Obwohl, wie wir gestehen, dies das Ziel gewesen ist, welches uns von Anfang an bei unseren Arbeiten geleitet hat, und welches wir von da ab, wo wir es für erreichbar halten durften, keinen Moment mehr aus dem Auge verloren haben, so sind doch bis jetzt von uns keinerlei Versuche gemacht worden, um unsere Methoden bei der Diphtheriebehandlung auf den Menschen anzuwenden.

Die Möglichkeit dazu ist jetzt zwar thatsächlich vorhanden.

Nachdem wir zuerst an kleineren Thieren, nämlich an Meerschweinchen und Kaninchen, Methoden gefunden haben, mit Hülfe deren es gelingt, einen sehr hohen Grad von Diphtherieimmunität zu erzeugen, und nachdem wir im Blut der immun gewordenen Thiere ein so sicher und schnell wirkendes Immunisirungs- und Heilmittel für die Diphtherie von Versuchsthieren nachgewiesen haben, wie bis dahin kaum ein solches für möglich gehalten worden ist, machten wir uns an die Aufgabe, zum Zweck

der Gewinnung grösserer Mengen dieses Mittels, grosse von Natur für die Diphtherieinfection sehr empfängliche Thiere zu immunisiren.

Es ist uns das an Schafen gelungen. Der Immunisirungsprocess ist bei zwei von diesen Thieren soweit vorgeschritten, dass wir unter Voraussetzung ähnlicher Verhältnisse beim Menschen wie beim Versuchsthier genügende Mengen von Blut zur Verfügung haben, um einige diphtheriekranke Kinder damit zu behandeln.

Wir sind jedoch zu der Ueberzeugung gekommen, dass es die Kräfte und Mittel unserer privaten Thätigkeit übersteigt, den Versuchen eine solche Ausdehnung zu geben, um mit praktischem Erfolge unsere Diphtheriebehandlungsmethode auf den Menschen zu übertragen, da mit der Behandlung einiger weniger Fälle kaum über die zweckmässigste Art der Dosirung und Applicationsweise ein abschliessendes Urtheil zu gewinnen sein wird. Schon jetzt aber haben unsere Arbeiten einen für unsere Leistungsfähigkeit übergrossen Umfang angenommen; und so haben wir uns entschlossen, eine gewisse Entsagung zu üben und weitere Kreise für die Angriffnahme von Versuchen im grossen Massstabe zu interessiren, durch welche unser Diphtherieimmunisirungs- und Heilmittel auch für den Menschen nutzbar gemacht werden kann.

Zu diesem Zweck theilen wir im Folgenden die bisher erreichten Resultate und ihre wissenschaftliche Grundlage mit.

Die mühevollen Untersuchungen Boer's hatten uns von der Aussichtslosigkeit überzeugt, unter den Präparaten der Pharmakopoe und überhaupt unter fertigen chemischen Präparaten eines zu finden, welches eine derartige Heilwirkung gegenüber der Diphtherie ausübte, dass man es als ein Specificum gegen dieselbe gebrauchen könnte.

Keines war im Stande, eine Allgemeinwirkung auf diphtherieinficirte Thiere auszuüben.

Nach einem solchen Mittel aber, das vom Blut aus überall im Organismus die kranken Stellen trifft, musste gesucht werden, nachdem festgestellt war, dass bei diphtherieinficirten Individuen das todbringende Gift im Blute kreist und nachweisbare Veränderungen im ganzen Organismus hervorruft.

Dass auch der diphtheriekranke Mensch nicht etwa — wenigstens nicht immer — bloss an einer Localerkrankung leidet, dafür wurde uns noch neuerdings im Institut für Infectionskrankheiten der Beweis geliefert. Es liessen sich aus allen Organen eines an Rachen- und Kehlkopfdiphtherie verstorbenen Kindes Diphtheriebacillen herauszüchten.

Mag man sich nun den Diphtherietod, insofern er nicht durch ein reines Athmungshinderniss erfolgt, als einen Herztod vorstellen, oder mag man die Wirkung sich in der Weise denken, dass das in den Blutkreislauf gelangte Diphtheriegift das Blut so verändert, dass es zur Ernährung aller lebenswichtigen Organe untauglich wird — immer müssen wir die Diphtherie als eine Allgemeinerkrankung ansehen, bei welcher wir mit ausschliesslich local wirkenden Mitteln therapeutisch nicht weit kommen. Wie gross auch die Zahl derselben inzwischen geworden ist, das Endresultat ist bis jetzt noch bei allen Behandlungsmethoden das gleiche geblieben: „Die leichten Fälle kommen durch, die schweren Fälle sterben.“

Ob auch die schweren Fälle der Therapie zugänglich werden? Wir wissen es noch nicht; wenn das aber jemals der Fall sein soll, so wird es sicherlich nur durch ein solches Mittel ermöglicht werden, welches die Fähigkeit besitzt, die Krankheitsursache im Innern des Organismus unschädlich zu machen, mit anderen Worten: „den lebenden kranken Menschen im Innern zu desinficiren.“

Die Wahrscheinlichkeit, ein solches Mittel zu finden, war von vornherein keine sehr grosse; galt es doch bis in die jüngste Zeit als ein überall acceptirtes klinisches Dogma, dass eine „allgemeine innere Desinfection“ für immer unmöglich bleiben werde.

Die Möglichkeit hierfür wurde aber doch etwas näher gerückt durch den bei einigen Infectionskrankheiten erbrachten Nachweis, dass die Immunität in einem innigen Zusammenhange steht mit gewissen Eigenschaften des zellfreien Blutes, dass nämlich das von lebenden Elementen befreite Blut mancher immuner Thiere vermöge seiner chemischen Beschaffenheit die Fähigkeit besitzt, sei es die lebenden Krankheitserreger, sei es das specifische Gift, kurz die Ursache der Krankheit, gegen welche sie immun sind, unschädlich zu machen.

Von dieser Thatsache ausgehend, versuchten wir Heilwirkungen mit dem Blute solcher Thiere zu erzielen, die von Natur gegen Diphtherie immun sind. Wir haben das Blut von Mäusen, Ratten, Hunden, später das Blut von allen Thieren, die uns im Laboratorium oder im Schlachthause zugänglich waren, untersucht; mit keiner einzigen Blutart aber bekamen wir ein positives Resultat.

Dagegen zeigten sich andeutungsweise therapeutische Resultate, als wir das Blut solcher Thiere zur Behandlung von diphtherieinficirten Meerschweinchen nahmen, die wir durch sehr frühzeitige Localbehandlung mit Jodtrichlorid und mit Goldnatriumchlorid geheilt und dadurch bis zu einem freilich nur geringen Grade immunisirt hatten.

Es war nur ein Fingerzeig uns zunächst damit gegeben; denn über eine mässige lebensverlängernde Wirkung kamen wir lange Zeit nicht hinaus.

Aber wir sahen bald, wie die Resultate besser wurden, je höher der Grad der Diphtherieimmunität unserer Meerschweinchen wurde; und so war uns, um zum Ziele zu gelangen, die nächste Aufgabe bestimmt vorgezeichnet:

Es galt zuerst, eine zweckmässigere Immunisirungsmethode zu finden, als die vorher angedeutete, welche in der Heilung diphtherieinficirter Thiere besteht.

Wir haben nun im Laufe der Zeit eine grosse Zahl wissenschaftlich zum Theil sehr interessanter Methoden kennen gelernt, mit Hülfe deren man die Widerstandsfähigkeit von diphtherieempfänglichen Thieren erhöhen kann.

Diejenige Methode jedoch, welche wir jetzt ausschliesslich anwenden, und die uns zwar sehr langsam aber sicher unseren Zweck erreichen lässt, schliesst sich eng an die Jodtrichloridbehandlung diphtherieinficirter Thiere an.

Fragt man sich, wie die Immunisirung hierbei zu Stande kommt, so ist eine andere Deutung kaum möglich, als dass die durch das Jodtrichlorid — wie wir des öfteren feststellen konnten — im Thierkörper nicht abgetödteten Diphtheriebacillen weiter fortfahren ihre Stoffwechselproducte zu produciren, dass dieselben jedoch eine Veränderung durch das Jodtrichlorid erfahren. Das Diphtheriegift wird, wie wir sagen, abgeschwächt.

Es lag nun der Versuch nahe, ob man nicht diese Einwirkung des Jodtrichlorids auf das Diphtheriegift ausserhalb des Organismus verlegen und den Vorgang der Immunisirung für das Thier ungefährlicher machen kann, indem man ihm jodtrichloridbehandelte Diphtherieculturen applicirt, statt es zuerst mit Diphtherie zu inficiren und hinterher mit Jodtrichlorid zu behandeln.

Gleich die ersten Versuche waren sehr ermuthigend, und es galt nun bloss noch das Verfahren weiter auszubilden. Indem wir bezüglich der Einzelheiten desselben auf die Geschichte eines Theiles der immun gewordenen Thiere, welche im Folgenden aufgeführt sind, verweisen, möchten wir nur hervorheben, dass es ziemlich gleichgültig für das Gelingen der Versuche ist, ob man bacillenhaltige oder ganz keimfreie Culturen zum Zwecke der Immunisirung wählt. Das Wesentliche bei unseren Resultaten ist nur der Grad der Giftigkeit derselben. Wir arbeiten seit einem Jahre mit Culturen, die mindestens 4 Monate im Brutschrank gestanden haben und sehr starke Giftigkeit besitzen.

Durch Zusammengiessen der Culturen aus einer grossen Zahl von Einzelkolben und Filtriren derselben durch Filtrirpapier, haben wir uns keimfreie bez. keimarme Stammflüssigkeit hergestellt, die wir durch Zusatz von Carbolsäure (bis zu einem Gehalt von 0·5 Procent) conserviren und in grosser Menge vorräthig halten.

Von derjenigen diphtheriegifthaltigen Flüssigkeit, welche wir gegenwärtig benutzen und die weiter nichts ist, als das Filtrat alter Diphtherie-Bouillon-Culturen, hatten wir vor 9 Monaten festgestellt, dass 0·15 ^{ccm} derselben genügen, um ein ausgewachsenes Meerschweinchen nach circa 4 Tagen zu tödten; aber noch 0·01 war so giftig, dass auch ganz grosse Meerschweinchen nach Ablauf von mehreren Wochen unter wenig charakteristischen Krankheitserscheinungen starben. Regelmässig fand sich dann Leberverfettung hohen Grades bei den an diesen kleinen Dosen verendeten Thieren.

Dieser Grad der Giftigkeit hat sich gegenwärtig, also nach 9 Monaten, noch nicht wesentlich geändert, so dass wir während dieser ganzen Zeit mit einer Flüssigkeit von genügend constantem Wirkungswerth arbeiten konnten. Das hat selbstverständlich sehr grosse Vortheile; wir konnten beispielsweise unsere ganzen Versuche aus früheren Zeiten jetzt noch immer verwerthen, was gar nicht möglich wäre, wenn wir mit einem Diphtheriegift von inconstantem Werth in den verschiedenen Phasen unserer Untersuchungen zu thun gehabt hätten.

Wir sind auch der Meinung, dass nur diesem Umstande es zu verdanken ist, wenn wir schliesslich zu befriedigenden Resultaten gekommen sind; in der langen Immunisirungsperiode, welche dem Eintritt desjenigen immunen Zustandes voraufgeht, den wir für unsere Zwecke fordern müssen, haben wir es für nöthig gefunden, die Dosis des jodtrichloridbehandelten Diphtheriegiftes jedes Mal so gross zu nehmen, dass sie eine deutliche locale und allgemeine Reaction auslöst, und wir machten dabei die Erfahrung, dass man mit der Stärke der Dosis nach Ablauf der jedesmaligen Reaction stetig steigen muss, um den gleichen Effect zu erreichen. Bei mangelnder Reaction ist der immunisirende Effect sehr gering oder gar nicht vorhanden; bei zu starker Reaction, die sich namentlich in fortschreitender Abmagerung der Versuchsthiere äussert, wird in der Regel die Immunisirung gänzlich vereitelt; auch wenn das Thier nicht direct zu Grunde geht, findet man bei der nächstmaligen Prüfung noch nach Monaten die Empfindlichkeit gegen das Immunisirungsmittel nicht vermindert, sondern erhöht, und wenn man solche Thiere tödtet, so lassen sich regelmässig parenchymatöse Veränderungen der Bauchorgane, namentlich der Leber constatiren.

Hier nun die richtige Mitte in der Dosirung zu beobachten, ist nur dann möglich, wenn man von Anfang bis zu Ende mit einem Mittel arbeitet, welches einen genau bekannten Wirkungswerth besitzt.

Was die in den Einzelversuchen angegebenen Zahlenwerthe für den Jodtrichloridzusatz betrifft, so ist dazu noch zu sagen, dass die Dauer der Einwirkung des jedes Mal in Frage kommenden Jodtrichloridzusatzes bei unserem jetzt geübten Immunisirungsverfahren mindestens zwei Tage beträgt, höchstens vier Wochen. Es hat sich uns im Laufe der Zeit gezeigt, dass zur Erlangung eines einigermassen constant bleibenden Grades der Abschwächung des Diphtheriegiftes 36 bis 48 Stunden vergehen. Innerhalb dieser Zeitdauer nimmt die Giftabschwächung gradatim zu; darüber hinaus kann man für die hier in Frage kommenden Zwecke annehmen, dass eine wesentliche Veränderung der toxischen Wirkung nicht mehr zu beobachten ist, zumal wenn man die Mischungen im Eisschrank stehen lässt.

Unter Berücksichtigung aller dieser Einzelheiten haben wir im Laufe der letzten Monate Verluste durch den Act der Immunisirung nicht mehr zu beklagen gehabt; namentlich ist bei neun Hammeln, welche wir bis jetzt immunisirt haben, zu keiner Zeit eine Gefährdung ihres Gesundheitszustandes eingetreten.

Bei Kaninchen aber sind wir bis jetzt selbst bei strengster Beobachtung aller vorher erwähnter Cautelen nur in wenigen Fällen zum Ziele gekommen, und wir sahen uns schliesslich genöthigt, bei diesen Thieren für die Immunisirung andere Verfahren zu wählen — nicht mit absolut sicherem, aber doch für die meisten Fälle mit gutem, z. Th. mit hervorragend gutem Erfolg.

Das eine Verfahren besteht darin, dass man längere Zeit hindurch täglich einmal unverändertes Diphtheriegift in den Magen der Thiere hineinbringt. Die Dosirung ist am zweckmässigsten eine solche, dass die Einzelgabe gleich zu Anfang um ein Mehrfaches diejenige Dosis übersteigt, welche für dasselbe Thier bei subcutaner Injection tödtlich sein würde, dass man sehr langsam ansteigt und sofort die Behandlung aussetzt, wenn Abnahme des Körpergewichts eintritt. Nach Rückkehr des Gewichts zur Norm wird dann mit der stomachalen Darreichung wieder fortgefahren.

Eine andere Art der Immunisirung von Kaninchen werden wir wegen der ausgezeichneten Resultate, welche sie in einigen Fällen ergeben hat, von Neuem aufnehmen, nachdem sie in Folge anderer aussichtversprechender Methoden zeitweilig in den Hintergrund getreten war.

Dieselbe besteht darin, dass die Thiere mit dem getrockneten, dann gepulverten und eine Stunde auf 77° erhitzten Kalkniederschlag geimpft

werden, den wir aus sehr giftigen, keimfreien Culturen gewonnen haben, nachdem die letzteren in der von Roux und Yersin angegebenen Weise mit Calciumchloridlösung versetzt waren.

Eine ganz kleine Menge, 0·005 grm, dieses Diphtheriegift-Kalkpulvers in eine Hauttasche am Bauch verimpft, genügt, um eine über die ganze Bauchhaut ausgebreitete ausserordentlich starke phlegmonöse Entzündung hervorzurufen.

Nach Art des in Heilung übergehenden Erysipels beim Menschen verschwindet im Laufe von 8 Tagen diese Entzündung, und wenn man nun weitere 8 Tage abwartet und dann von neuem impft, dann tritt keine Entzündung, oder nur eine ganz geringe flache und local begrenzte, auf. Später kann man dann grössere Mengen des erhitzten Kalkpulvers in eine Hauttasche einbringen, welche für Controlthiere unfehlbar tödtlich sind und bei denselben zu multiplen eitrigen Herderkrankungen in den Lungen und namentlich auch in der Leber führen, ohne dass die vorbehandelten Kaninchen Schaden erleiden, und wenn man nun die Thiere mit lebender Cultur in einer für frische Kaninchen innerhalb von 3 bis 4 Tagen tödtlich wirkenden Menge impft, so bleiben sie gesund.

Das Blut eines so immunisirten Kaninchens ist es gewesen, mit welchem wir die ausserordentlich günstige Heilwirkung und Immunisirung bei den Meerschweinchen Nr. 17 und 18 erzielt haben.

Wie aber auch die Immunisirung erreicht sein mag und gleichgültig, ob bei Meerschweinchen, Kaninchen oder Hammeln, das Endresultat bezüglich der schützenden und heilenden Wirkung des Blutes der immun gemachten Thiere war qualitativ stets das nämliche; und nur quantitativ war es verschieden: Genau entsprechend dem Immunitätsgrade der blutliefernden Thiere gestalteten sich die therapeutischen Erfolge.

Wir haben uns in letzter Zeit gewöhnt, die so nothwendige zahlenmässige Bestimmung des Immunitätsgrades etwas anders zu treffen als früher.

Ursprünglich bezeichneten wir die Immunität mit der Zahl 1, 2 u. s. w. nach Ehrlich's Vorgang, je nachdem die immunisirten Thiere nur die einfache Menge oder ein Multiplum der tödtlichen Minimaldosis an lebender Diphtherieeultur oder an Diphtheriegift vertrugen.

Gegenwärtig machen wir das anders.

Wir entnehmen den immunisirten Thieren Blutproben und injiciren das daraus gewonnene Serum in steigender Menge einer Reihe von Meerschweinchen in die Bauchhöhle oder unter die Haut unter Berücksich-

tigung des Körpergewichts derselben, so dass z. B. ein Meerschweinchen Serum im Verhältniss von 0·5:100 Körpergewicht, ein zweites 1:100, ein drittes 2:100 u. s. w. bekommt. Einen Tag später werden dann diese Serum-Meerschweinchen mit der gleichen Menge einer zwei Tage lang im Brütschrank gewachsenen Diphtheriebouilloncultur inficirt, und zwar mit solcher Menge, von der wir vorher festgestellt haben, dass sie ausgewachsene Meerschweinchen mit Sicherheit in 3 bis 4 Tagen unter den Erscheinungen der Diphtherie tödtet.

Von der Cultur, mit welcher wir in letzter Zeit arbeiten, ist diese Dosis 0·0125 ccm.

Um diese Dosis recht genau abmessen zu können, verfahren wir in der Weise, dass wir zunächst einen Theil der Diphtheriebouilloncultur mit 19 Theilen Wasser verdünnen und dann von dieser Verdünnung 0·25 ccm subcutan mit einer Koch'schen Spritze den Meerschweinchen injiciren. Dieselben zeigen dann, wenn sie nicht mit Serum vorbehandelt sind, nach 24 Stunden ein leichtes, ganz weiches Oedem an der Stelle der Infection, welches an den folgenden Tagen immer mehr zunimmt, auch sich in eine härter werdende Infiltration umwandelt und zur Schwartenbildung führt. Im Laufe des dritten spätestens des vierten Tages sterben dann mittelgrosse Meerschweinchen unter den Erscheinungen der Dyspnoe. Schon längere Zeit vor Eintritt des Todes sitzen sie zusammengekauert, mit struppigem Haar, und wenn sie in die Hand genommen werden, so fühlen sie sich kalt und schlaff an. Temperaturmessungen ergeben in diesem Stadium regelmässig subnormale Temperaturen.

Bei der Section ist ein sehr regelmässiger Befund Schwartenbildung an der Infectionsstelle; statt der Schwartenbildung wird nur bei sehr schnell verlaufender Krankheit Oedemflüssigkeit gefunden; ferner fehlt fast nie ein beträchtlicher dünnflüssiger oder auch fadenziehender Erguss in die Pleurasäcke, zuweilen auch in den Pericardialsack. Die Lungen sind meist marmorirt und stellenweise atelektatisch; alle Bauchorgane sind stark mit Blut überfüllt und sehr regelmässig findet man an Stelle der bei gesunden und an anderen Krankheiten verendeten Thieren weiss aussehenden Nebennieren dieselben fleckig geröthet, oder auch ganz dunkelroth; dabei sind dieselben vergrössert.

Bleiben nun die mit Serum vorbehandelten Thiere am Leben und und zeigen sie local keine Infiltration, auch keine der oben geschilderten allgemeinen Krankheitssymptome, so betrachten wir die angewendete Serummenge als zur Immunisirung genügend.

Um aber auszudrücken, welchen Grad der immunitätverleihenden Wirkung das Serum besitzt, wählen wir die kleinste Menge, mit welcher dieser Effect noch erreicht wird.

Falls also bei 0·5 : 100 (1 : 200) die Thiere zwar am Leben bleiben, jedoch locale und allgemeine Krankheitserscheinungen erkennen lassen, während dieselben bei der Dosis von 1 : 100 und 1 : 50 fehlen, so sagen wir, dass die immunitätverleihende Wirkung des Serums 1 : 100 ist.

Ein solches Verhältniss hatten wir beispielsweise für das Serum des Hammels II vom 12./XII. 1891 durch Vorversuche festgestellt. Es ist das dasselbe Serum, welches bei den Meerschweinchen Nr. 35 bis 38 und bei Nr. 39 u. s. w. zur Anwendung kam.

Aus mehrfachen Gründen erscheint es uns zweckmässig, das Serum mit einem Zusatz von solchen conservirenden Mitteln zu versehen, die das Verderben desselben durch Bacterienvegetation verhindern. Für diesen Zweck hat sich uns der Zusatz von Carbolsäure bis zu einem Gehalt von 0·5 Procent vortrefflich bewährt. Ebenso wenig wie bei der Aufbewahrung des Diphtheriegifts hat sich beim Diphtherieheilserum bis jetzt eine deutlich in Erscheinung tretende Abnahme der Wirkung ergeben. Freilich erstrecken sich unsere Erfahrungen für das letztere bis jetzt erst auf eine Zeitdauer von nicht länger als sechs Wochen.

Mit solchem Carbol-Heilserum, das aus dem Blut von immunisirten Meerschweinchen, Kaninchen, Hammeln stammte, haben wir zur Entscheidung einer Reihe principiell wichtiger Fragen weit über 100 Einzelversuche angestellt.

Wir zählen einige dieser Fragen, deren Beantwortung wir als schon jetzt erledigt ansehen können, hier auf.

Die allerersten Versuche nach Feststellung der Thatsache, dass wir überhaupt ein immunitätverleihendes Blut in Händen hatten, bezogen sich auf die Orientirung darüber, ob etwa die heilbringende Substanz fermentähnliche Wirkung besitzt, der Art, dass sie nur den Anstoss zu gewissen Veränderungen im behandelten Organismus liefert, die dann ihrerseits erst die Immunität bedingen. Etwas derartiges glauben wir für diejenige Immunität annehmen zu dürfen, welche wir mit dem Diphtheriegift zu Wege bringen.

Das ist nun für das Heilserum ganz sicher nicht der Fall. Vielmehr haben immer erneute Experimente ergeben, dass es direct das Serum ist, welches Immunität und Heilung gewährt.

Durch die Serumzufuhr geben wir einem Thiere ein anderes Blut und damit gewisse Eigenschaften und Fähigkeiten desjenigen Individuums, von welchem das Serum gewonnen ist.

Dementsprechend kommen wir nicht mit einfachen Blutimpfungen aus, sondern wir müssen ausgerechnete Serummengen transfundiren; die Berechnung aber geschieht in der Weise, dass man zunächst feststellt, welchen Grad der Immunität das blutgebende Thier besitzt. Hat beispiels-

weise ein Meerschweinchen eine Immunität = 10 (nach Ehrlich's Berechnung), so müssen wir mindestens den zehnten Theil der gesammten Blutmenge dieses Thieres einem gleich grossen anderen Meerschweinchen injiciren, wenn dasselbe eine Immunität = 1 erhalten soll.

Fernerhin kam es uns darauf an, festzustellen, welcher Antheil an immunitätverleihender Substanz im Serum und welcher im Blutkuchen enthalten ist. Da hat sich ergeben, dass die Hauptmenge derselben im ausgeschiedenen Serum wieder gewonnen wird; denn das volle Blut zeigte geringere Wirkung als gleiche Mengen des daraus gewonnenen Serums, und der getrocknete und hinterher mit kochsalzhaltigem Wasser verriebene Blutkuchen hat uns nur geringe immunisirende Leistungsfähigkeit erkennen lassen.

Von besonderer Wichtigkeit war dann das Verhältniss, welches bei gleichen Serumquantitäten zwischen ihrer immunitätverleihenden und heilbringenden Kraft besteht. Auch in Bezug auf diese Frage bekamen wir ganz unzweideutige Antwort. Man braucht zur Erreichung von Heileffecten grössere Mengen Serum, als für die Immunisirung; und zwar sind die zur erfolgreichen Behandlung von vorher diphtherieinficirten Meerschweinchen erforderlichen Serummengen um so grösser, je später nach der Infection die Behandlung eingeleitet wird.

Bei solchen Infectionen, an welchen Meerschweinchen nach 3 bis 4 Tagen zu Grunde gehen, wurde sofort nach der Infection das $1^1/_2$ bis 2 fache derjenigen Dosis zur glatten Heilung gebraucht, die zur einfachen Immunisirung ausgereicht hatte; acht Stunden nach der Infection mussten wir das 3 fache nehmen; und wenn wir erst nach 24 bis 36 Stunden die Behandlung begonnen haben, so mussten wir — refracta dosi — bis zum 8 fachen steigen.

Was die Dauer der Immunität betrifft, wenn Meerschweinchen bloss Serum bekommen und keine nachfolgenden Diphtherieinfectionen erlitten hatten, so können wir hierüber noch nichts Endgültiges aussagen. Mindestens einige Wochen dauert in diesem Falle die Immunität an.

Sind serumbehandelte Thiere hinterher mit Cultur geimpft, oder haben sie Diphtheriegift bekommen, so muss man diesem Umstande bei der Constatirung der Dauer der Immunität Rechnung tragen. Es hat sich da die wichtige Thatsache ergeben, dass durch die Behandlung mit Cultur oder Gift, wenn dieselbe gut überstanden wird, die Immunität zunimmt.

Auf diese Weise sind wir zu einer neuen sehr viel versprechenden Immunisirungsmethode gekommen, welche darin besteht, dass man zuerst diphtherieempfänglichen Thiere durch Heilserum einen gewissen geringeren

Grad von Immunität verschafft, und dass man dieselben dann in entsprechenden Zeitintervallen mit immer grösseren Culturmengen inficirt.

Andere Versuchsreihen wurden zu dem Zweck angestellt, um das Verhältniss der immunisirenden und heilenden Leistungsfähigkeit des Serums bei subcutaner und bei intraperitonealer Injection zu bestimmen. Wir fanden, dass bei noch nicht inficirten und bei sofort nach der Infection in Behandlung genommenen Thieren beide Applicationsarten ziemlich gleich wirksam sind, dass jedoch bei solchen Thieren, die, wenn sie schon krank sind, behandelt werden, die intraperitoneale Injection unvergleichlich mehr leistet, als die subcutane. Wahrscheinlich hat diese Thatsache darin ihre Ursache, dass bei den kranken Thieren, namentlich solchen mit ausgebreitetem Oedem, die Resorption vom subcutanen Hautgewebe aus viel zu langsam erfolgt.

Wir wollen nur noch das Ergebniss einiger Versuchsreihen anführen, die bei gleichbleibenden Serummengen uns zeigen sollten, wie sich das Verhältniss der immunisirenden und heilenden Wirkung gestaltet, wenn die Infection mit lebender Cultur geringer oder stärker war. Soviel wir bis jetzt erkennen können, wird der Heileffect fast in arithmetischer Progression geringer mit der Steigerung der inficirenden Culturmenge; etwas weniger dagegen macht sich die letztere in ihrem Einfluss auf die zur Immunisirung anzuwendende Serummenge geltend.

Wir versuchen noch, auf eine grosse Zahl anderer und zum Theil sehr wichtiger Fragen durch Thierversuche Auskunft zu erlangen. Besonders dringlich ist die Feststellung des Einflusses von physikalischen und chemischen Agentien auf die Wirkung des Heilserums. Wir haben gefunden, dass eine solche Vorprüfung denjenigen Untersuchungen voraufgehen muss, die sich mit der Isolirung der wirksamen Körper im Serum befassen. Nach dieser Richtung sind wir zu einem abschliessenden Ergebniss noch nicht gekommen.

Wie man uns wohl zugeben wird, sind inzwischen schon die Arbeiten zu einem solchen Umfang gediehen, dass uns die Theilnahme an denselben von anderer Seite erwünscht sein muss.

Da wir aber annehmen dürfen, dass anderwärts die Vorbedingung für die Möglichkeit der Mitarbeit noch nicht existirt, wegen des Mangels an hoch immun gewordenen, ursprünglich diphtherieempfänglichen Thieren, so haben wir uns entschlossen, diejenigen Methoden, welche uns zum Ziele geführt haben, hier mitzutheilen.

Zur Illustration dieser Methoden führen wir nun im Folgenden eine grössere Versuchsreihe auf, welche von Anfang bis zum Ende Herr

Geheimrath Koch auf unsere Bitte mitbeobachtet hat, und die zum Theil wenigstens, auch mehrere andere Herren mit angesehen haben.

Die Heilresultate, soweit sie aus der Zahl der am Leben gebliebenen Thiere beurtheilt werden können, sind nicht so gut geworden, wie wir sie haben wollten; nicht etwa deswegen, weil wir uns in dem Immunitätsgrade unserer blutliefernden Thiere oder in der Heilwirkung unseres Serums getäuscht hätten, sondern deswegen, weil wider unsere Absicht die Infection — der übrigens in genau gleicher Weise inficirten 50 Thiere — zu stark gewesen ist, wie daraus zu ersehen ist, dass die Controlthiere, auch die grössten, schon in Zeit von 19—30 Stunden sämmtlich starben; die von uns zu Heilzwecken angewendeten Serummengen waren aber auf eine solche Infection berechnet, die mittelgrosse Meerschweinchen erst nach 3—4 Tagen tödten.

In anderer Beziehung aber ist diese etwa um's dreifache zu starke Infection auch wieder für die hier ausgeführten Versuche sehr lehrreich. Sie zeigt, dass diejenigen Thiere, welche wir wegen der bei ihnen supponirten hohen Immunität vorangestellt haben (1—7), lückenlos die Infection ohne jede Reaction überstanden. Sie zeigt ferner die uns selbst in angenehmer Weise überraschende Thatsache, dass die mit Kaninchenserum vor vier Monaten vorbehandelten Thiere, die freilich ausserdem Diphtherieinfectionen überstanden haben, gleichfalls sehr hohe Immunität besitzen, sowie weiter, dass wir durch unser Hammelserum schon recht beträchtliche Immunisirungseffecte (Nr. 35 u. 37) und Heilerfolge erzielen können.

Nach den vorangehenden Bemerkungen brauchen wir bloss anzudeuten, dass wir es vollkommen in der Hand haben, die Versuchsanordnung so zu gestalten, dass Fehlerfolge ganz ausbleiben, sei es dadurch, dass wir wirksameres Serum nehmen, oder die Dosis eines weniger wirksamen steigern, oder indem wir die Infection weniger stark machen. Zum Beweise dessen dienen die Versuche Nr. 17, 18, 23 und 31 unter den lebend gebliebenen Thieren der ersten Versuchsreihe.

Ausserdem fügen wir auch noch eine zweite Versuchsreihe an, für welche z. Th. das gleiche Hammelserum (II, 12./XII.) verwendet wurde, z. Th. aber auch sehr wirksames Meerschweinchenserum.

Ebenso versteht es sich ganz von selbst, dass wir zur Gewinnung immer wirksameren Serums, so dass schliesslich auch für grössere Individuen innerhalb des praktisch Anwendbaren liegende Dosen zur Heilung genügen, nur Geduld nöthig haben; es ist vorläufig noch gar nicht abzusehen, wie weit beispielsweise bei Hammeln die Immunität getrieben werden kann; vorläufig sind wir noch sehr weit entfernt von der Grenze, bei welcher dieselben aufhören, auf unsere Culturen zu reagiren; so lange wir aber noch Reactionen, sei es auf das Diphtheriegift, sei es auf

lebende Culturen eintreten lassen können, so lange nimmt auch die Immunität und damit die Wirksamkeit des Blutes noch immer zu.

Wir sind nicht wenig zufrieden, dass es uns innerhalb der wenigen Monate, während welcher wir überhaupt an Hammeln arbeiten, gelungen ist, auch nur zu den aus den nachfolgenden Tabellen erkennbaren Resultaten zu kommen.

Bevor wir nun zum Bericht über die hier im Folgenden mitgetheilten Einzelversuche übergehen, wollen wir einige Dinge, welche sich immer wiederholen, vorweg erörtern.

Da haben wir zunächst genauere Angaben darüber zu machen, wie wir unsere Thiere mit Diphtherie inficiren.

Wir verwenden, wenn es uns auf präcise, zahlenmässig zu berechnende Ergebnisse ankommt, principiell nur Bouillonculturen und zwar zweitägige. Unsere Bouillon ist die in der gewöhnlichen Weise aus Fleischinfus mit 1 Procent Pepton hergestellte. Zur Impfung derselben verwenden wir Agarculturen.

Es empfiehlt sich zur Abimpfung immer die nämliche Agarcultur wieder zu verwenden. Eine Abnahme der Virulenz haben wir im Laufe von 3 Monaten auf Nähragar, der mit 1 Procent Pepton — ohne Glycerinzusatz hergestellt ist — nicht beobachtet; andererseits ist auch eine Zunahme der Virulenz in unseren Versuchen nicht in unzweideutiger Weise in Erscheinung getreten.

Dieses Constantbleiben der Virulenz kann nicht in gleicher Weise von den Bouillonculturen behauptet werden. Zwar eine Abnahme haben wir auch hier nicht gesehen. Dagegen ist es gegenwärtig für uns eine ganz feststehende Thatsache, dass die von alten Bouillonculturen abgeimpften frischen Culturen stärkere inficirende Kraft bekommen.

Wir arbeiten seit $1^1/_2$ Jahr jetzt mit einer Diphtheriecultur, die von einem sehr schnell an Diphtherie verstorbenen Kinde stammt, und die wir aus einer Trachealmembran herausgezüchtet haben, welche ausser Diphtheriebacillen keine anderen Bacterien enthielt.

Im Juni 1890 nun mussten wir mindestens 0·1 ^{ccm} einer 2 Tage im Brütschrank gewachsenen Bouilloncultur subcutan injiciren, um damit Meerschweinchen innerhalb von 3—4 Tagen zu tödten; im Mai 1891 genügten aber schon 0·025 ^{ccm}, um denselben Effect zu erreichen. Die Virulenz hatte sich demnach in der Zeit von 11 Monaten vervierfacht.

Wir schreiben diese Steigerung der Infectionskraft dem Umstande zu, dass wir von Zeit zu Zeit Abimpfungen von sehr alten im Brütschrank gewachsenen Culturen vorgenommen haben — von 5 Monate bis zu 7, ja bis 11 Monate alten —, und dass wir die so gewonnenen Culturen

weiter züchteten; und wir erklären uns die Virulenzzunahme der letzteren in folgender Weise.

Man macht bei der Abimpfung von sehr alten Diphtheriebouillonculturen die Erfahrung, dass einfache Uebertragung der sehr bacillenreichen Flüssigkeit mittels einer Platinnadel oder auch mittels einer Platinöse auf Agar sehr häufig resultatlos bleibt; es wächst nichts darauf. Auch die Uebertragung so kleiner Mengen in Bouillon ergiebt in vielen Fällen ein negatives Resultat; in allen Fällen aber wird man während des ersten und zweiten Tages nach der Ueberimpfung makroskopisch ein deutliches Wachsthum vermissen. Erst am 3. bis 5. Tage zeigt sich deutlich Schüppchenbildung an der Oberfläche der Bouillon oder auch eine reichlichere Trübung der ganzen Bouillon in einer gewissen Zahl von Reagensröhren, die man geimpft hat.

Verwendet man zur Impfung 0·5 ccm der alten Cultur, so wird man nie das Wachsthum in einer sonst geeigneten Bouillon ausbleiben sehen.

Aus alledem schliessen wir, dass eine grosse Zahl von Bacillen in den alten Diphtheriebouillonculturen abstirbt und der noch lebend bleibende Rest eine Beeinträchtigung seiner vegetativen Eigenschaften erfahren hat. Dieselben werden aber sehr bald bei den noch lebenden Bacillen restituirt, und schon die 2. Generation wächst überaus schnell und üppig.

Im Gegensatz zu den bisher geltenden Anschauungen steht durchaus nicht die Ueppigkeit des Wachsthums auf künstlichen Nährböden in umgekehrten Verhältniss zur Virulenz; eher könnte man aus unseren Beobachtungen das Gegentheil schliessen.

Aber nicht in dieser Zunahme der vegetativen Energie erblicken wir die wesentliche Ursache dafür, dass wir jetzt mit sehr viel kleineren Culturmengen gleich starke Infectionen hervorrufen können als früher; vielmehr nehmen wir an, dass in den alten sehr giftreichen Bouillonculturen functionelle Aenderungen in den Eigenschaften der Diphtheriebacillen eintreten, und wir greifen somit auf die Anpassungstheorie als Erklärungsprincip für die Virulenzzunahme zurück; daneben mag vielleicht auch als secundäre Erklärung dieser Erscheinung die Selectionstheorie zu Hülfe genommen werden können in dem Sinne, dass nämlich in alten Bouillonculturen die weniger widerstandsfähigen Individuen zu Grunde gehen, und dass nur die kräftigsten Exemplare vermehrungsfähig bleiben.

Wie dem aber auch sei, wenn wir einigermassen den Wirkungswerth unserer frisch abgeimpften Culturen vorauswissen wollen, so impfen wir jetzt nicht mehr von Bouillonculturen, namentlich nicht von älteren, sondern von Agarculturen ab.

Dass wir gerade zwei Tage lang im Brütschrank gewachsene Culturen nehmen, hat auch seine besonderen Gründe. Es ist leicht verständlich,

dass mit der Zahl der lebensfähigen Diphtheriebacillen, welche in einer flüssigen Cultur vorhanden sind, auch die Infectionskraft gleicher Mengen derselben sich ändern wird.

Nun sieht man häufig, dass am ersten Tage nach der Impfung scheinbar in ganz gleicher Weise geimpfte Bouillonröhrchen ein sehr differentes Wachsthum zeigen; wir glauben, dass dies darin seine Ursache hat, dass bei Ueberimpfungen mit einer Platinnadel, oder mit einer Oese nie gleich viel Bacillen in die frischen Culturen hinüberkommen, ja, dass die Differenzen in dieser Beziehung recht grosse sein können; von der Zahl der übergeimpften Bacillen ist aber zweifelsohne die Reichlichkeit des Wachsthums in der ersten Zeit in hohem Grade abhängig. Wartet man dann jedoch noch länger, bis zum Ende des zweiten Tages, so gleichen sich die groben Differenzen wieder aus.

Die Ursache dafür, dass wir nicht ältere Bouillonculturen wählen, ist darin begründet, dass wir die Ansammlung von Diphtheriegift und damit die Complication der Infection mit der Intoxication vermeiden wollen.

Um endlich eine recht genaue Dosirung der zur Infection verwendeten Flüssigkeit zu ermöglichen, injiciren wir nicht kleinere Mengen als 0·25 ccm; dazu bedarf es selbstverständlich einer Verdünnung der Cultur; wollen wir beispielsweise ein Meerschweinchen mit 0·0125 ccm inficiren, so bedarf es einer 20fachen Verdünnung, damit diese Quantität in 0·25 ccm enthalten ist.

Was nun den Virulenzgrad unserer Agarcultur betrifft, von welcher wir gegenwärtig abimpfen, so ist derselbe wieder um mehr als das Doppelte grösser, als der an denjenigen Agarculturen beobachtete, die wir zur Zeit des internationalen Congresses in London (August cr.) benutzten. Damals theilten wir mit, dass 0·025 ccm einer 2tägigen Cultur genügten, um ein Meerschweinchen in 4 bis 5 Tagen zu tödten; gegenwärtig reicht dazu schon 0·01 bis 0.0125 ccm aus. Die Meerschweinchen Nr. 1 bis 50 sind demnach mit dem 3 bis 4fachen der tödtlichen Minimaldosis inficirt worden.

Wir fügen noch hinzu, dass entsprechend der Vermehrung der Virulenz der zur Impfung verwendeten Stammcultur die Production des specifischen Diphtheriegiftes immer mehr gesteigert worden ist.

Vor $1^1/_4$ Jahr mussten wir, um mit dem Filtrat einer drei Monate alten Diphtheriebouilloncultur ein Meerschweinchen in 3 bis 4 Tagen an Diphtherievergiftung sterben zu lassen, ca. 4 ccm subcutan injiciren; gegenwärtig genügt 0·1 ccm dazu, also der 40. Theil jener Menge.

Um in unseren Protokollen die langathmigen Bezeichnungen bei der Behandlung der Thiere mit Diphtherie-Bouilloncultur und mit Diphtheriegift zu vermeiden, haben wir von Abkürzungen Gebrauch gemacht.

D.B.C. bedeutet darnach — wenn nichts anderes hinzugefügt ist — in der Zeit vom April bis October 1891 — eine zwei Tage lang im Brütschrank gewachsene Diphtherie-Bouilloncultur mit solchem Wirkungswerth, dass 0·025 ccm genügen, um ein Meerschweinchen in ca. vier Tagen zu tödten; in der Zeit vom October bis zum Abschluss dieser Arbeit eine ebensolche Cultur, aber mit einem derartigen Werth, dass die einfache sicher tödtliche Minimaldosis 0·0125 ccm beträgt. — D.G. bedeutet Diphtheriegift.

Weiterhin kommen noch folgende Abkürzungen in den Tabellen vor:

M. = Meerschweinchen; K. = Kaninchen; H. = Hammel; M.S. = Meerschweinchenserum; K.S. = Kaninchenserum; H.S. = Hammelserum.

Die nähere Bezeichnung der Serumarten durch die Hinzufügung der Nummer desjenigen Thieres, von dem sie herstammen und des Datums, an welchem die Blutabnahme zum Zweck der Serumgewinnung stattgefunden hat, wird ohne Weiteres verständlich sein.

Für die Leistungsfähigkeit des Serums wird stets diejenige Verhältnisszahl angewendet werden, welche ausdrückt, für wieviel lebend Körpergewicht Meerschweinchen 1 ccm Serum subcutan injicirt genügt, um zu verhindern, dass das Thier bei 24 Stunden später erfolgter Infection mit der tödtlichen Minimaldosis einer zweitägigen Diphtherie-Bouilloncultur irgend welche Krankheitserscheinungen bekommt. Es liegt in der Natur der Sache, dass diese Zahl nie eine genaue sein kann; wir heben das ausdrücklich hervor, um solchen Vorwürfen zu entgehen, wie sie dem einen von uns gemacht wurden bei seiner Art der zahlenmässigen Bestimmung der relativen Giftigkeit von chemischen Präparaten; wir hoffen aber, genügend detaillirte Angaben gemacht zu haben, um demjenigen, der in experimenteller Arbeit geübt ist, die Beurtheilung der Fehlergrenzen dieser Berechnung in genügender Weise zu ermöglichen.

Soweit bis jetzt unsere Erfahrungen reichen, lassen sich eine Reihe von Schlüssen daraufhin ziehen, wie der therapeutische Effect eines Serums sein wird, dessen immunisirenden Werth wir kennen. Die Ergebnisse, zu denen wir nach dieser Richtung gekommen sind, haben wir schon oben resumirt, und wir finden dieselbe in unseren neuen Versuchsreihen bestätigt. Wir verweisen zum Beweise hierfür insbesondere auf das gleichmässige Resultat der therapeutischen Versuche bei den Thieren Nr. 38 bis 45, bei welchen diejenige Serummenge (1 : 100), welche zur Immunisirung ausreichte (Nr. 36 u. 37) zur definitiven bezw. glatten Heilung bei gleich nach der Infection erfolgter Einspritzung nicht ausgereicht hat; wir verweisen andererseits aber auf die Meerschweinchen Nr. 58 und 59 in der zweiten Versuchsreihe, die entsprechend unserer Vorausberechnung keinerlei Reactionserscheinungen zeigten, als sie bei

gleicher Serumbehandlung nicht mit 0·04 ccm sondern mit 0·02 ccm D.B.C. inficirt wurden.

Einige andere Schlussfolgerungen aus unseren Versuchen werden wir noch am Schluss der Arbeit zu besprechen haben.

I. Versuchsreihe.

M. Nr. 1. Gew. 7./IX. 1891 725 grm; 17./X. 570 grm; 19./XII. 525 grm.

Datum		
1890.	Sept.	inficirt mit 0·2 D.B.C. und geheilt mit AuNaCl.
	11./XII.	Blutentnahme von 8 ccm aus Carotis sin.; vergl. Vortrag von Behring: „Ueber Desinfection am lebenden Organismus." Internationaler Congress in London.
1891.	30./V.	Blutentziehung aus Carotis dextr.
	2./VI.	0·4 ccm D. G.; nur Oedem (4 gleichbehandelte andere M. starben nach 2 bis 4 Tg.)
	10./VII.	3 ccm 1 Stunde auf 65° erhitzte D.B.C. (krank; Control- und 14 andere M. sterben an gleicher Dosis.)
	25./VII.	resultatlose Unterbindung der Aa. femorales behufs Blutentnahme.
	9./VIII.	0·025 D.B.C.; keine Reaction; Control-M. todt nach 3 Tg.
	10./X.	0·025 D.B.C.
	29./X.	0.05 D.B.C. (Control-M. todt nach 2 Tg.)
	20./XII.	abgemagert, scheinbar gesund.
	21./XII.	0·04 D.B.C.
	24./XII.	keine Reaction.
	27./XII.	kurzathmig.
	29./XII.	Blutentziehung ca. 8 ccm.

Sectionsbefund: Tod durch Verbluten. — Inhalations-Tuberculose. Tuberculöse Pneumonie der Lungen; sehr starke Schwellung der Bronchialdrüsen; sehr grosse Milz mit tuberculösen Herden. Am wenigsten weit ist der tuberculöse Process in der Leber fortgeschritten.

Immunisirende Wirkung des Serums = 1:400. Diphtheriebacillen in das Serum verimpft wachsen darin sehr üppig und sind sehr virulent.

Epikrise zu Nr. 1.

Dieses Thier ist dasselbe, über welches auf dem diesjährigen internationalen Congress in London berichtet wurde.

Es war bis zum September d. J. trotz der mehrfachen Blutentziehungen aus den Carotiden und trotz der Oblitteration der Aa. femorales ganz gesund.

Dann aber magerte es ab und zeigte auch sonst mancherlei Symptome des Krankseins, namentlich zeitweilige Kurzathmigkeit.

Gleichwohl hatte es noch 3malige starke Diphtherieinfectionen überstanden, als wir es am 21./XII. 1891 von Neuem mit soviel Diphtheriecultur inficirten, dass sie etwa das 3fache der tödtlichen Minimaldosis repräsentirte. Auch diese Infection wurde reactionslos vertragen. Indessen die Abmagerung nahm stetig zu und von 725 grm im September fiel das Körpergewicht auf 525 grm am 19./XII., am 28./XII. 1891 betrug es 527 grm. An diesem Tage fiel es Herrn Geh. Rath Koch auf, dass das Thier abgesehen von der Kurzathmigkeit auch sonst nicht gesund aussah, und trotz des Fehlens aller localen Reactionserscheinungen seitens der Diphtherieinfection musste der Vermuthung Raum gegeben werden, dass uns das Thier bald eingehen würde.

In Folge dessen entschlossen wir uns, dasselbe durch reichliche Blutentziehung zu tödten, einmal um noch das vermuthlich sehr wirksame Blut zu gewinnen, dann aber auch um die Ursache der Abmagerung und Allgemeinerkrankung festzustellen.

Da wir nun die Carotiden, aus denen wir sonst bei Meerschweinchen das Blut zu entnehmen pflegen, gänzlich oblitterirt fanden, so fingen wir das Blut aus dem Herzen auf, gewannen dabei leider aber nur 8 ccm.

Es genügte diese Menge jedoch, eine Reihe von Versuchen anzustellen, deren Resultat oben kurz mitgetheilt ist.

Die an sich schon recht erhebliche immunisirende Leistungsfähigkeit von 1:400 hat unseren Erwartungen doch nicht ganz entsprochen. Bei richtiger Würdigung der Vorgeschichte des Thieres musste das Serum desselben mehr leisten, als das des Meerschweinchens Nr. 3 (s. d.); und wir sind darnach der Meinung, dass zwar der Tuberculoseprocess die Diphtherieimmunität nicht aufhebt, aber doch einen vermindernden Einfluss auf dieselbe ausüben kann, sei es direct, sei es durch die mit demselben verbundenen allgemeinen Ernährungsstörungen.

Die Inhalationstuberculose war mit ihren eigenartigen Befunden nach dem Urtheil von Geheimrath R. Koch sehr markant ausgesprochen; die Infection ist mehrere Monate zurück zu datiren.

Von den bei diphtherieverendeten Thieren zu findenden Erscheinungen war bei der Section keine Spur vorhanden.

M. Nr. 2. Gew. 9./X. 1891 910 grm; 21./XII. 705 grm.

Datum	
	Im Herbst 1890 durch AuNaCl von einer Diphtherieinfection geheilt.
1891. 20./VII.	0·05 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 3 Tg.); darnach Infiltration, Abscessbildung und lange Krankheit mit nachfolgender allmählicher Genesung.
10./X.	0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 2 Tg.).

21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
24./XII. keine Reaction.
1892. 4./I. gesund; Gew. 715 grm.

M. Nr. 3. Gew. 7./XI. 1891 625 grm; 4./I. 1892 530 grm.

1891. 9./VI. 0·005 grm festes D.G. (Kalkpulver).
5./VII. 2·5 ccm D.B.C. 1 Std. auf 75° erhitzt intraabdominell.
8./VII. 5 ccm D.B.C. 1 Stunde auf 65° erhitzt subcutan.
10./X. 0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 2 Tg.).
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
24./XII. keine Reaction.
28./XII. eiteriger Nasenfluss.
29./XII. Blutentnahme von 15 ccm aus Carot. sin.; darnach scheintodt.
30./XII. hat sich wieder erholt; frisst gut, nimmt an Gewicht ab.

Epikrise.

Dieses Meerschweinchen fürchteten wir zu verlieren, weil es eitrigen Ausfluss aus der Nase bekam. Es ist uns das ein Symptom für eine Erkrankung der Brustorgane, an welcher sehr viele Thiere im hiesigen Institut verloren gehen. Sie sterben unter den Erscheinungen der Dyspnoe nach voraufgegangener starker Abmagerung. Bei der Section findet man in der Regel eitrige Pleuritis und Pericarditis; im Eiter lassen sich dann massenhaft Stäbchen nachweisen. Diese Krankheit decimirt uns auch solche Meerschweinchen, welche ohne jede Behandlung längere Zeit in unseren Ställen gehalten werden.

Es sollte nun von diesem Thiere aus der linken Carotis eine Blutentziehung bis zur Verblutung vorgenommen werden. Als jedoch ca. 15 ccm ausgeflossen waren, stand die Blutung; das Thier athmete nicht mehr und wir glaubten, dass es sterben würde. Gleichwohl wurde noch die Carotis legal unterbunden und die Wunde zugenäht.

Nach einigen Minuten traten wieder Athembewegungen ein, und am folgenden Tage zeigte das Meerschweinchen ganz unverminderte Fresslust.

Bis auf nicht unbeträchtliche Abmagerung und ein trockenes Ekzem, das über die ganze Nase bis fast zu den Augen verbreitet ist, scheint es jetzt gesund zu sein.

Das aus dem Blute gewonnene Serum ist in hohem Grade wirksam. Bei 1:500 ist die Heilwirkung noch nicht erschöpft (s. Nr. 56).

Auch in dem Serum dieses Thieres wachsen Diphtheriebacillen sehr üppig.

M. Nr. 4. Gew. 4./IX. 1891 530 grm.

4./IX. 0·5 ccm Lösung von D.G. 0·4 Proc. JCl_3 75 Minuten Einwirkung.
5./IX. 1·0 ccm „ „ „ 0·4 „ „ 20 Stunden „
14./IX. 1·0 ccm „ „ „ 25 „ „ 10 Tage „

Datum					
18./IX.	1·0 ccm	Lösung von D.G.	0·4 Proc. JCl_3	24 Stunden	Einwirkung.
4./X.	1·0 ccm	„ „ „	0·3 „ „	17 Tage	„
14./X.	1·0 ccm	„ „ „	0·25 „ „	30 „	„
26./X.	0·04 ccm	D.B.C. (Control-M. todt nach 66 Stunden).			
21./XII.	0·04 ccm	D.B.C.			
24./XII.	keine Reaction.				

M. Nr. 5. Gew. 4./IX. 1891 355 grm.

4./IX.	0·5 ccm	Lösung von D.G.	0·25 Proc. JCl_3	100 Minuten	Einwirkung.
14./IX.	0·7 ccm	„ „ „	0·25 „ „	10 Tage	„
18./IX.	1·0 ccm	„ „ „	0·4 „ „	24 Stunden	„
1./X.	1·0 ccm	„ „ „	0·3 „ „	17 Tage	„
14./X.	0·5 ccm	„ „ „	0·25 „ „	30 Tage	„
19./X.	0·05 ccm	D.B.C. (Control-M. todt nach 60 Stunden).			
21./XII.	0·04 ccm	D.B.C.			
22./XII.	kein Oedem.				
24./XII.	gesund.				

M. Nr. 6. Gew. 4./IX. 1891 455 grm; 26./XII. 540 grm.

4./IX.	1·0 ccm	Lösung von D.G.	$^1/_{50}$	0·05 Proc. JCl_3	2 Minuten	Einwirkg.
6./IX.	1·0 ccm	„ „ „	voll	0·4 „ „	48 Stunden	„
14./IX.	0·5 ccm	„ „ „	„	0·15 „ „	10 Tage	„
18./IX.	1·0 ccm	„ „ „	„	0·4 „ „	24 Stunden	„
4./X.	1·0 ccm	„ „ „	„	0·3 „ „	17 Tage	„
14./X.	1·0 ccm	„ „ „	„	0·25 „ „	30 Tage	„
26./X.	0·04 ccm	D.B.C.				
21./XII.	0·04 ccm	D.B.C.				
24./XII.	gesund.					

M. Nr. 7. Gew. 4./IX. 1891 230 grm.

5./IX.	0·5 ccm	Lösung von D.G.	$^1/_{10}$	0·05 Proc. JCl_3	5 Minuten	Einwirkg.
14./IX.	0·2 ccm	„ „ „	voll	0·15 „ „	10 Tage	„
18./IX.	1·0 ccm	„ „ „	„	0·4 „ „	24 Stunden	„
14./X.	0·5 ccm	„ „ „	„	0·25 „ „	30 Tage	„
19./X.	0·05 ccm	D.B.C.				
21./XII.	0·04 ccm	D.B.C.				
24./XII.	gesund.					

M. Nr. 8. Gew. 8./IX. 1891 270 grm.

8./IX.	1 ccm	Lösung von D.G.	0·4 Proc. JCl_3	44 Std.	Einwirkg.	intraabdom.
14./IX.	0·2 ccm	„ „ „	0·15 „ „	10 Tg.	„	subcutan.
18./IX.	1·0 ccm	„ „ „	0·4 „ „	24 Std.	„	„
4./X.	1·0 ccm	„ „ „	0·3 „ „	17 Tg.	„	„
14./X.	0·5 ccm	„ „ „	0·25 „ „	30 Tg.	„	„
26./X.	0·04 ccm	D.B.C.				
21./XII.	0·04 ccm	D.B.C.				
22./XII.	Abends Respiration gestört; kalt; krank. Todt nach 36 Stunden.					

M. Nr. 9. Gew. 6./IX. 1891 260 ^{grm}.

8./IX. 1·0 ^{ccm} Lösung von D.G. 0·4 Proc. JCl_3 44 Std. Einw. intraabdom.
14./IX. 0·2 ^{ccm} „ „ „ 0·15 „ „ 10 Tg. „ subcutan
18./IX. 1·0 ^{ccm} „ „ „ 0·4 „ „ 24 Std. „ „
4./X. 1·0 ^{ccm} „ „ „ 0·3 „ „ 17 Tg. „ „
14./X. 0·5 ^{ccm} „ „ „ 0·25 „ „ 30 Tg. „ „
26./X. 0·04 D.B.C.
21./XII. 0·04 D.B.C.
22./XII. Abends Respiration etwas gestört.
23./XII. schwerkrank.
24./XII. todt nach 3 Tagen.

M. Nr. 10. Gew. 6./IX. 1891 255 ^{grm}.

8./IX. 1 ^{ccm} Lösung von D.G. 0·4 Procent JCl_3 44 Std. Einwirkung.
14./IX. 0·2 ^{ccm} „ „ „ 0·15 „ „ 10 Tg. „
18./IX. 1·0 ^{ccm} „ „ „ 0·4 „ „ 24 Std. „
19./X. 0·05 ^{ccm} D.B.C.
21./XII. 0·04 ^{ccm} D.B.C.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 11. Gew. 14./IX. 1891 255 ^{grm}.

14./IX. 0·2 ^{ccm} Lösung von D.G. 0·15 Procent JCl_3 10 Tg. Einwirkung.
18./IX. 1·0 ^{ccm} „ „ „ 0·4 „ „ 24 Std. „
26./X. 0·04 ^{ccm} D.B.C.
1./XII. 3 lebende Junge.
21./XII. 0·04 ^{ccm} D.B.C.
22./XII. Abends kalt, krank, Respiration gestört; todt nach 25 Std. während der Injection von 5 ^{ccm} Serum in die Bauchhöhle.

Sectionsbefund: Pralle Ausdehnung des Herzbeutels durch wasserklare Flüssigkeit; geringes Transsudat in der Brusthöhle; Verdichtung der oberen Hälfte der linken Lunge und der Spitze der rechten. Nebennieren normal. Leber blass. — An der Injectionsstelle leicht geröthete Infiltration.

M. Nr. 12. Gew. 18./IX. 1891 430 ^{grm} 25./XI. 395 ^{grm}.

18./IX. 1·0 ^{ccm} Lösung von D.G. 0·4 Procent JCl_3 24 Std. Einwirkung.
4./X. 1·0 ^{ccm} „ „ „ 0·3 „ „ 17 Tg. „
14./X. 5.0 ^{ccm} „ „ „ 0·3 „ „ 30 Tg. „
6./XI. 2·5 ^{ccm} H.S. (II) 2./XI. 0·5 Procent Carbol intraabdominell.
21./XII. 0·04 ^{ccm} D.B.C.
24./XII. Infiltration, Bauchgeschwulst; schwerkrank.
26./XII. todt am 6. Tg.

M. Nr. 13. Gew. 18./IX. 1891 230 ^{grm}.

18./IX. 1·4 ^{ccm} D.G.-Lösung 0·4 Procent JCl_3 24 Std. Einwirkung; darnach sehr starkes Oedem mit nachfolgender Infiltration und Necrose an der Injectionsstelle; Panophthalmie rechts (3./XI.). — Coordinationsstörungen.

16./XI. scheinbar gesund.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
22./XII. starkes locales Oedem.
24./XII. todt nach 3 Tagen.

M. Nr. 14. Gew. 1./X. 1891 502 grm.

1./X. 1·0 ccm D.G.-Lösung 0·3 Procent JCl_3 16 Tg. Einwirkung; krank bis zum 16./XI.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
22./XII. Abends Respiration gestört; krank.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 15.

24. X. 0·35 ccm D.G.-Lösung 0·1 Procent JCl_3 50 Tg. Einwirkung; krank bis 25./XI.
4./XI. 2·5 ccm H.S. (II.) 2./XI. ohne Carbol intraabdominell.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
22./XII. starkes locales Oedem.
24./XII. todt nach 3 Tagen.

M. Nr. 16.

24./X. 0·1 ccm D.G.-Lösung 0·1 Procent JCl_3 50 Tg. Einwirkung; darnach sehr starke locale Infiltration; krank bis 16./XI.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
22./XII. andeutungsweise Oedem.
24./XII. starke locale Reaction.
26./XII. todt am 6. Tage.

M. Nr. 17. Gew. 25./VII. 250 grm; 19./XII. 440 grm.

25./VII. 5 ccm Blut aus Carotis von K. Nr. XXXII intraabdominell.
30./VII. 0.05 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 40 Std.). — Infiltration mit nachfolgender Schwarten- u. Necrosenbildung. — Krank bis 30./VIII.
10./X. 0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 3 Tg.). — Keine Reaction.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
24./XII. gesund.

M. Nr. 18. Gew. 7./X. 530 grm; 19./XII. 675 grm.

5./VIII. 3 ccm K.S. von K. XXXII intraabdominell.
9./VIII. 0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 4 Tg.); kleine Infiltration.
10./X. 0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 3 Tg.); keine Reaction.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
24./XII. gesund.

M. Nr. 19. Gew. 26./X. 250 grm; 19./XII. 440 grm.

25./X. 5 ccm H.S. (I.) 23./X. intraabdominell.
26./X. 0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 10 Tg.); stets gesund.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
23./XII. todt nach 36 Stunden.

M. Nr. [illegible] Gew. [illegible]

[illegible] intraabdominell.
[illegible] Control-M. todt nach [illegible] Tg. [illegible] gesund.
[illegible] 1·14 [illegible]
[illegible] todt nach [illegible]

M. Nr. [illegible] Gew. [illegible]

[illegible] intraabdominell [illegible] 0·03 [illegible]
[illegible] Control-M. todt nach [illegible]
[illegible]
[illegible] Degeneration [illegible]
[illegible] todt nach [illegible]

M. Nr. 22. Gew. [illegible]

[illegible] H.S. [illegible] intraabdominell.
[illegible] Control-M. todt nach [illegible] Tg.
[illegible] D.B.C.
22. [illegible]
[illegible] todt nach [illegible]

M. Nr. 23. Gew. [illegible] XI. [illegible]; [illegible] XII. [illegible]

[illegible] XI. [illegible] H.S. II [illegible] XI. intraabdominell.
7. XI. [illegible] D.B.C. (Control-M. mit 0·025 D.B.C. todt nach 6 Tg.)
[illegible] XII [illegible] D.B.C.
[illegible] XII gesund.

M. Nr. 24. Gew. 12. XI. 44[illegible]; 26. XII. 3[illegible]

11. XI. 0·05[illegible] (Control-M. todt nach 6 Tg.)
13. XI. krank; festes Oedem.
5[illegible] H.S. II (2. XI.) intraabdominell.
22. XI. Infiltration sehr stark: 3·5[illegible] H.S. I (16. XI.) mit 0·5 Procent Carbol intraabdominell.
23. XI. 3[illegible] H.S. I (16. XI.) mit 0·5 Procent Carbol subcutan.
24. XI. 3[illegible] H.S. I (16. XI.) mit 0·5 Procent Carbol subcutan: an der Injectionsstelle der D.B.C. thalergrosse Necrose der Haut.
26. XI. 3[illegible] H.S. I (16. XI.) mit 0·5 Procent Carbol subcutan.
20. XII. sehr abgemagert.
21. XII. 3[illegible] H.S. II (12. XII.) intraperitoneal.
30. XII. todt.

Sectionsbefund: Eitrige Pleuritis und Pericarditis, Pneumonie, weit vorgeschrittene fettige Degeneration der Leber. — Aeusserste Abmagerung. Weisse Nebennieren.

Todesursache: Stäbchenpneumonie, nicht Diphtherie: gegenüber ersterer Krankheit konnte selbstverständlich die Injection von H.S. nichts nützen.

M. Nr. 25. Gew. 17./XI. 320 grm.

17./XI. 2·5 ccm H.S. I (16./XI.) mit 0·5 Procent Carbol intraabdominell. 0·04 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 60 Std.); 20./XI. starkes locales Oedem.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
24./XII. todt nach 3 Tagen.

M. Nr. 26. Gew. 17./XI. 172 grm.

17./XI. 2 ccm H.S. I (16./XI.) 0·5 Procent Carbol intraabdominell. 0·04 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 3 Tg.); 20./XII. starkes Oedem.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 27. Gew. 17./XI. 455 grm; 19./XII. 550 grm.

19./XI. 7·5 ccm H.S. I (16./XI.) intraabdominell. 0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt am 21./XI.); 20./XI. geringes Oedem.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 28. Gew. 19./XI. 420 grm; 20./XII. 445 grm.

19./XI. 6·5 ccm H.S. I (16./XI.) mit 0·5 Procent Carbol intraabdominell. 0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt am 21./XI.)
22./XI. geringes festes Oedem; 2·2 ccm H.S. I (16./XI.) mit 0·5 Procent Carbol subcutan.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 29. Gew. 19./XI. 425 grm; 20./XII. 525 grm.

19./XI. 10 ccm H.S I (16./XI.) mit 0·5 Procent Carbol intraabdominell.
20./XI. 0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 48 Std.)
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
22./XII. todt nach 21 Std.

Sectionsbefund: Injectionsstelle blutig infiltrirt; Nebennieren nicht merklich verändert, Lungen marmorirt, im Gewebe rothe Stellen; gallertiges mässig reichliches Transsudat in den Pleurasäcken.

M. Nr. 30. Gew. 19./XI. 410 grm; 20./XII. 495 grm.

19./XI. 6 ccm H.S. I (16./XI.) mit 0·5 Procent Carbol intraabdominell.
20./XI. 0·025 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 48 Std.)
22./XI. 2·5 ccm H.S. I (16./XI.) mit 0·5 Procent Carbol subcutan.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 31. Gew. 3./XII. 215 grm.

3./XII. 2 ccm H.S. II (2./XII.) intraabdominell.
0·05 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 40 Std.)
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
22./XII. kein Oedem.
24./XII. gesund.

M. Nr. 32. Gew. 3./XII. 260 grm.

3./XII. 2 ccm H.S. II (2./XII.) subcutan.
0·05 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 40 Std.)
5./XII. 1·5 ccm H.S. II (2./XII.) subcutan.
6./XII. 3·0 ccm H.S. II (2./XII.) intraabdominell; 6./XII. sehr krank.
21./XII. Bewegungen gestört, ziemlich grosse Schwäche; nekrotisches Hautstück noch nicht abgestossen.
0·04 ccm D.B.C.
22./XII. starkes Oedem.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 33. Gew. 3./XII. 375 grm.

7./XII. 2·5 ccm H.S. II (2./XII.) intraabdominell.
0·03 ccm D.B.C. (Control-M. todt nach 66 Std.)
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
22./XII. andeutungsweise Oedem; Abends Respiration gestört.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 34. Gew. 17./XII. 300 grm.

17./XII. 3 ccm H.S. II. (12./XII.) 0·4 Procent Carbol intraabdominell.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
24./XII. gesund.

M. Nr. 35. Gew. 17./XII. 315 grm.

17./XII. 3 ccm H.S. II (12./XII.) mit 0·4 Procent Carbol intraabdominell.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
28./XII. bis auf ganz geringe Infiltration gesund.
29./XII. im Kaninchenstall todtgedrückt?

Sectionsbefund: Geringes Transsudat in der Brusthöhle; Nebennieren weiss; linke Lungenspitze geröthet; im Uebrigen normale Lungen.

Nicht an Diphtherie gestorben!

M. Nr. 36. Gew. 17./XII. 300 grm.

17./XII. 4·5 ccm H.S. II (12./XII.) mit 0·4 Procent Carbol intraabdominell.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
24./XII. gesund.

M. Nr. 37. Gew. 17./XII. 205 grm.

18./XII. 2 ccm H.S. II (12./XII.) mit 0·4 Procent Carbol intraabdominell.
21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
23./XII. todt nach 36 Std.

Bei diesem Thiere müssen wir annehmen, dass das Blutserum nicht in die Peritonealhöhle, sondern in den Darm bei der Injection gelangt ist. Dass ein solches Ereigniss vorkommen kann, ist, wenn man sich die Verhältnisse vergegenwärtigt, leicht zu verstehen. Indessen ist es uns doch ausserordentlich selten passirt und bei genügender Vorsicht lässt es sich auch wohl ziemlich sicher vermeiden.

M. Nr. 38. Gew. 21./XII. 340 grm.

21./XII. 3 ccm H.S. II (12./XII.) intraabdominell.
0·04 ccm D.B.C.
24./XII. starkes Oedem, krank.
26./XII. diffuse Infiltration.
4 ccm H.S. II (12./XII.) subcutan.
31./XII. todt.

Sectionsbefund: Sehr ausgebreitete feste Infiltration; reichliches Transsudat in den Pleurasäcken; rothe Nebennieren.

M. Nr. 39. Gew. 21./XII. 330 grm.

21./XII. 3 ccm H.S. II (12./XII.) intraabdominell.
0·04 ccm D.B.C.
24./XII. gesund bis auf mässige Infiltration.
26./XII. umschriebenes kleines Infiltrat; gesund.
29./XII. starke Infiltration; krank.
31./XII. todt. — Typischer Diphtheriebefund.

M. Nr. 40. Gew. 21./XII. 605 grm.

21./XII. 3 ccm H.S. II (12./XII.) intraabdominell.
0·04 ccm D.B.C.
24./XII. starke locale Infiltration; munter.
26./XII. starke Bauchgeschwulst; sehr krank.
2./I. 92. todt. — Typischer Diphtheriebefund.

M. Nr. 41. Gew. 21./XII. 310 grm.

21./XII. 3 ccm H.S. II (12./XII.) subcutan.
0·04 ccm D.B.C.
22./XII. kein Oedem.
24./XII. mässige Infiltration; munter.
26./XII. diffuses Infiltrat.
3./I. 92. todt.

M. Nr. 42. Gew. 21./XII. 210 grm.

21./XII. 3 ccm H.S. II (12./XII.) intraabdominell.
0·04 ccm D.B.C.
22./XII. kein Oedem.
24./XII. umschriebene mässige Infiltration; munter.
26./XII. „ „ „ ; sonst scheinbar gesund.
15./I. 92. gesund.

M. Nr. 43. Gew. 21./XII. 390 grm.

21./XII. 5 ccm H.S. I (16./XII.) intraabdominell.
0·04 ccm D.B.C.
22./XII. leichtes Oedem; Abends Respiration gestört.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 44 (mager und schwach). Gew. 21./XII. 495 grm.

21./XII. 3 ccm H.S. II (12./XII.) intraabdominell.
0·04 ccm D.B.C.
22./XII. leichtes Oedem.
23./XII. todt nach 36 Std.

Sectionsbefund: Sehr weit vorgeschrittene fettige Degeneration der Leber; fibrinös-eitriges Exsudat auf den Lungen und dem Pericardium, daneben etwas flüssiges Transsudat in den Pleurasäcken. — Nebennieren weiss. — An der Infectionsstelle geringes Oedem.

M. Nr. 45. Gew. 21./XII. 235 grm.

21./XII. 3 ccm H.S. II (12./XII.) intraabdominell.
0·04 ccm D.B.C.
24./XII. mässige locale Infiltration; munter.
26./XII. gesund.
15./I. 92. gesund.

M. Nr. 46. Gew. 21./XII. 260 grm.

21./XII. 0·04 ccm D.B.C. (Abends 5 Uhr.)
22./XII. 5 ccm H.S. II (12./XII.) 0·4 Procent Carbol V.-M. 10 Uhr.
Abends krank; Respiration gestört; schlaff, kalt.
23./XII. todt nach 36 Std.

M. Nr. 47. Gew. 21./XII. 355 grm.

21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
22./XII. 10 Uhr Vm. starkes Oedem; 11 Uhr Vm. 5 ccm H.S. II (12./XII.) 0·4 Proc. Carbol intraabdominell. — Abends Respiration gestört; schlaff, kalt, schwerkrank.
23./XII. todt nach ca. 30 Std.

M. Nr. 48. Gew. 21./XII. 680 grm.

21./XII. 0·04 ccm D.B.C. (Infection Abends $^1/_2$6 Uhr.)
22./XII. starkes Oedem.
todt nach ca. 29 Std.

M. Nr. 49. Gew. 21./XII. 390 grm.

21./XII. 0·04 ccm D.B.C. (Infection Abends $^1/_2$6 Uhr.)
22./XII. 10 Uhr Vm. starkes Oedem; 11 Uhr Vm. 5 ccm H.S. II (12./XII.) mit 0·4 Proc. Carbol intraabdominell. — Abends Respiration gestört.
23./XII. todt nach 43 Std.

M. Nr. 50. Gew. 21./XII. 615 grm.

21./XII. 0·04 ccm D.B.C.
22./XII. starkes Oedem;
23./XII. todt nach ca. 30 Std.

M. Nr. 51. Gew. 21./XII. 400 grm.

21./XII. 0·04 ccm D.B.C. (Abends 6 Uhr.)
21./XII. Morgens Oedem. — Todt 11 Uhr Vm. (nach 19 Std.!)
Sectionsbefund: Locales Oedem; reichliches Transsudat in der Bauchhöhle, marmorirte, z. Th. atelectatische Lungen; Nebennieren geröthet.

Zur besseren Gesammtübersicht über dasjenige, was die eben mitgetheilten Versuchsprotokolle lehren können, geben wir nunmehr noch einige Erläuterungen.

Die Anordnung dieser grösseren Versuchsreihe I war bedingt durch unsere Absicht, Herrn Geheimrath Koch an bestimmten Beispielen zu demonstriren, wie weit wir jetzt mit unseren Experimenten in der Immunisirung und Heilung von Laboratoriumsthieren gekommen sind. Nun setzt sich die wissenschaftliche Grundlage unserer Behandlungsmethode aus folgenden integrirenden Theilen zusammen.

Wir immunisiren zunächst diphtherieempfängliche Thiere.

Wir untersuchen dann von Zeit zu Zeit das Serum des Blutes der immunisirten Thiere auf seine immunisirende und heilende Leistungsfähigkeit.

Finden wir schliesslich dieselbe so gross, dass wir damit eklatante therapeutische Resultate bekommen können, dann suchen wir uns von den Eigenschaften und Fähigkeiten dieses Diphtheriemittels genauere Kenntniss zu verschaffen.

Der Endzweck unserer Versuche bleibt immer der, das Mittel in solcher Menge und Wirksamkeit zu gewinnen, dass damit auch beim Menschen die Diphtherie behandelt werden kann.

Man erkennt ohne Weiteres, dass für den einwandsfreien Beweis unserer Behauptung, „jetzt soweit zu sein, dass an die Verwerthung unseres Diphtherieheilmittels auch beim Menschen gedacht werden könne,“ es genügt, wenn wir unser Mittel in applicabler Form fertig solchen Personen behufs eigener Prüfung in die Hand geben, die ein sachverständiges Urtheil über die hierhergehörigen Fragen haben.

Wenn dann zunächst bei Versuchsthieren bestätigt wird, dass dieses Mittel in der That ein specifisches Diphtherieheilmittel ist, welches von der Blutbahn aus überall im Körper die krankmachenden Wirkungen der Diphtheriebacillen aufhebt, wenn dann weiter bestätigt wird, dass dasselbe für das behandelte Individuum absolut unschädlich ist, dann haben wir zum Beweise jener Behauptung alles beigebracht, was billigerweise

verlangt werden kann; und es ist sachlich dabei ganz gleichgültig, wie wir zu unserem Heilmittel gekommen sind.

Man hört jetzt oft die Forderung erheben, dass bei Neueinführung eines Heilmittels dessen Zusammensetzung genau bekannt sein müsse, ja womöglich „dasselbe müsse rein dargestellt sein.“

Nun, wir wissen selber noch gar nichts Genaues über die chemische Natur der im Blute wirksamen Heilkörper; und nur soweit sind wir darüber orientirt, dass wir selbst auf eine sogenannte „Reindarstellung“ verzichten.[1]

Gleichwohl, wenn wir soweit gekommen sein werden, dass, auf das Körpergewicht eines Kindes berechnet, eine Einspritzung von wenigen Cubikcentimetern einer im Uebrigen indifferenten Flüssigkeit sichere Heilwirkung gegenüber einer sonst absolut tödtlichen Diphtherieinfection zu Stande bringt, — dann haben wir keine Sorge darum, dass das Mittel auch beim Menschen angewendet werden wird, auch wenn es nicht in seiner Zusammensetzung genau bekannt und nicht rein dargestellt ist, ja selbst wenn über seine Herkunft gar nichts bekannt wäre.

Soweit sind wir jetzt noch nicht; die grösste Wirkung, welche wir mit den bis jetzt untersuchten Serumsorten erzielt haben, ist die Heilwirkung des Serums von einigen Meerschweinchen mit 1 : 1000 bei sofort nach der Infection eintretender Behandlung und 1 : 400 nach dem Auftreten deutlicher und allgemeiner Erkrankung.

Wenn wir nun unter Berücksichtigung der Thatsache, dass der Mensch nicht in gleichem Grade wie die Meerschweinchen als diphtherieempfänglich angesehen werden kann, und dass die Infection in der Regel nicht so stark ist, wie wir sie künstlich machen, voraussetzen dürfen, dass die Heilung des Menschen leichter gelingen wird, als die der Versuchsthiere, so kommen wir doch noch zu recht erheblichen Zahlen für die Serummenge, die voraussichtlich zur Heilung eines schwer diphtheriekranken Kindes nothwendig ist.

Bei Zugrundelegung der Zahl 1 : 400 würden wir für ein Kind mit einem Körpergewicht von 20 Kilogr. noch 50 ^{ccm} Heilserum gleich am Anfang verbrauchen müssen und zur Weiterbehandlung dann wahrscheinlich noch ebensoviel.

Wir möchten noch besonders hervorheben, dass Niemand mit Sicherheit voraussagen kann, ob die Diphtherie des Menschen leichter oder schwerer durch unser Mittel zu heilen ist, als die der Versuchsthiere; wir

[1] Ueber die Ergebnisse unserer Versuche, wirksame Heilkörper aus dem Blute zu isoliren, bezw. dieselben in concentrirtere Lösung zu bringen als diejenige, in welcher sie im Serum enthalten sind, werden wir in der demnächst erscheinenden Monographie über die Blutserumtherapie berichten.

müssen aber mit der ungünstigeren Möglichkeit rechnen und uns auch auf den Fall gefasst machen, dass nicht gleich die ersten Heilversuche unzweideutig positiv ausfallen.

Unter diesen Umständen und aus dem weiteren Grunde, weil wir selbst darauf verzichten, orientirende Vorversuche am Menschen zu machen, halten wir es für zweckmässig, demjenigen, der mit unserem Diphtherieheilmittel solche Versuche anstellen will, nicht bloss an Thieren die vollkommene Unschädlichkeit desselben zu demonstriren, sondern auch ihm ein selbstständiges Urtheil darüber zu verschaffen, dass die therapeutische Leistungsfähigkeit unseres Mittels einer noch nicht abzusehenden Steigerung fähig ist.

Für diesen Zweck aber ist es nothwendig, dass wir die Art der Gewinnung des Heilserums mittheilen.

Nach diesen Vorbemerkungen wird, wie wir hoffen, die mit der Anordnung der ersten Versuchsreihe verbundene Absicht verständlich sein.

Wir zeigen zunächst, dass durch eine besondere Art der Vorbehandlung Meerschweinchen dahin gebracht werden können, dass sie auf eine für Controlthiere (Nr. 46—51) schnell tödtlich wirkende Diphtherieinfection gar nicht reagiren (Nr. 1—7). Wir entnehmen zwei von diesen immunen Thieren (Nr. 1 und Nr. 3) Blut und zeigen, dass man mit dem daraus gewonnen Serum andere Thiere (Versuchsreihe II, Nr. 54—57) sicher und glatt heilen kann.

Da wir ein einfaches und ganz sicheres Recept zur Erreichung der Immunität bei Meerschweinchen noch nicht geben können, so haben wir nicht bloss diejenigen vorbehandelten Thiere in die Versuchsreihe aufgenommen, welche nach unserer Ansicht schon einen hohen Grad von Immunität besitzen mussten, sondern auch solche, die verschiedene Uebergangsstufen repräsentiren, und wir haben bei allen die Art der Vorbehandlung genau angegeben.

Die Meerschweinchen Nr. 8 bis 11, welche wesentlich in der gleichen Weise vorbehandelt waren, wie die hochimmunen Thiere Nr. 4—7 unterscheiden sich dadurch von diesen, dass sie zwar die im October 1891 erfolgte Infection überstanden, jedoch lange Zeit darnach krank waren und dadurch documentirten, dass der Immunisirungsprocess bei ihnen noch nicht soweit vorgeschritten war, um einer starken Infection Widerstand zu leisten; es wird aber durch längeres Kranksein an Diphtherie erfahrungsgemäss die vorhandene Immunität nicht bloss verringert, sondern sie kann ganz aufgehoben werden; während der Dauer der deutlichen Erkrankung sind diese Thiere sogar noch mehr diphtherieempfindlich als Controlthiere. Allmählich, mit der Wiederkehr der Gesundheit, wächst die Diphtheriewiderständigkeit und wird schliesslich sogar grösser als sie vorher gewesen

ist. Das kann aber sehr lange dauern, lange noch über den Zeitpunkt hinaus, wo man von Krankheitserscheinungen auch bei genauer Untersuchung nichts mehr wahrnehmen kann.

Es ist unter diesen Umständen begreiflich, dass, wenn man nicht sehr viel Geduld besitzt, es sehr leicht eintreten wird, dass man zu früh die Thiere auf Immunität prüft und dadurch verliert. In der That haben wir die ersten hochimmunen Thiere nur dem Zufall zu verdanken, dass durch vierteljährige Abwesenheit des einen von uns die Immunisirungsarbeit unterbrochen war, und dass wir darnach vorbehandelte und inficirte Thiere zur Untersuchung bekamen, die 4 bis 6 Monate sich selbst überlassen blieben. Wir hätten schwerlich bei ununterbrochener Thätigkeit der Versuchung widerstanden, schon früher und wahrscheinlich zu früh dieselben zu prüfen. Gegenwärtig, wo wir ohne Gefährdung des Lebens der im Immunisirungsprocess begriffenen Thiere ein sicheres Mittel besitzen, uns über den Grad ihrer Immunität Kenntniss zu verschaffen, indem wir nämlich die immunisirende Kraft ihres Blutes an anderen Thieren prüfen, durften wir uns schon den Luxus erlauben, einige Meerschweine zu opfern, um zu zeigen, wie viel Cautelen man anwenden muss, um positive Resultate zu bekommen.

Um unserem Zweifel an der genügenden Diphtheriewiderständigkeit von Nr. 8 bis 11 Ausdruck zu geben, stellten wir dieselben hinter diejenigen Thiere, zu welchen wir ein grösseres Vertrauen hatten.

Es kommt dann (Nr. 12 bis 16) eine zweite Kategorie von Meerschweinchen, die wie 4 bis 11 mit jodtrichloridbehandeltem Diphtheriegift immunisirt sind, und welche früher noch nicht eine für Controlthiere tödtliche Infection überstanden haben. Die detaillirte Besprechung dieser Meerschweine würde zu weit führen und ist wohl auch überflüssig, da Jedermann die sich ergebenden Schlussfolgerungen bei einem sorgfältigen Studium der Versuchsprotokolle selbst ableiten kann.

Eine dritte Kategorie umfasst solche Thiere, welche früher mit D.B.C. inficirt und durch Heilserum verschiedenen Ursprungs geheilt, oder die zuerst mit Serum immunisirt und später inficirt waren. Hier wussten wir selber nicht, wie die Ergebnisse sein würden. Es wird unsere Aufgabe sein, die jetzt gewonnenen Resultate für spätere Versuche nutzbar zu machen.

Eine vierte Kategorie (Nr. 34 bis 37) umfasst diejenigen Meerschweinchen, welche früher bloss Heilserum [von H. II, (12./XII. 91)] bekommen hatten; wir schliessen aus dem Impferfolg dieser vier Thiere, dass, da zwei derselben sogar auf eine Infection mit mindestens dem dreifachen der tödtlichen Minimaldosis nicht reagirten, das Hammelserum sicher einen Immunisirungswerth von 1 : 100 besitzt.

Aus den an den Meerschweinchen Nr. 38 bis 45 gemachten Beobachtungen haben wir entnommen, dass zur Heilung von einer so starken Infection, wie sie hier stattfand, das Hammelserum II, (12./XII. 91) in der angewendeten Menge von nicht mehr als 1 : 100 nicht ausreiche,[1] und noch weniger das zu früherer Zeit entnommene Hammelserum; indessen war auch bei den schliesslich verendeten Meerschweinchen der Verlauf ein solcher, dass wir danach erwarten durften glatte Heilung zu bekommen, wenn die Infection weniger stark gewählt wurde.

Mit dieser blossen Vermuthung haben wir uns aber nicht begnügt, sondern dieselbe an Nr. 58 und 59 in der folgenden Versuchsreihe auf ihre Richtigkeit geprüft. Daneben zeigen wir, dass bei Anwendung einer grösseren Serummenge (1 : 40) auch die Heilung bei vorgeschrittener Erkrankung an Diphtherie erreicht werden kann. (Nr. 60.)

Die Meerschweinchen Nr. 46 bis 51 sind sämmtlich wie Controlthiere zu betrachten, auch diejenigen, welche am folgenden Tage noch eine Seruminjection bekommen haben (Nr. 46, 47 und 49); sofort nachdem die Injectionen gemacht waren, starb ein Controlthier an typischer Diphtherie und die anderen wenige Stunden später. Der Krankheitsprocess war demnach bei allen am 21./XII. 91 nicht mit Serum behandelten Thieren — wider unser Erwarten — schon soweit vorgeschritten, dass mit so wenig Serum, wie wir bei der uns noch zur Verfügung stehenden beschränkten Menge in Anwendung bringen konnten, nicht eine Heilung zu ermöglichen war. Ob auch in diesem Stadium, wenn wir wirksameres Serum und dasselbe in grösserer Menge einspritzen, ein Heilerfolg noch möglich ist, darüber kann nur das Experiment Auskunft geben. Wir halten eine solche Möglichkeit noch nicht für ausgeschlossen.

Versuchsreihe II.

M. Nr. 52 (Controlthier). Gew. 31./XII. 360 grm.

1891. 31./XII. 0·02 ccm D.B.C.
1892. 1./I. Oedem.
2./I. Sehr starkes Oedem, schlaff, kalt. Abends todt an Diphtherie.

M. Nr. 53 (Controlthier). Gew. 31./XII. 300 grm.

1891. 31./XII. 0·02 ccm D.B.C.
1892. 1./I. Oedem.
2./I. Morgens sehr starkes Oedem; schlaff; liegt auf dem Rücken. Mittags todt an Diphtherie.

---

[1] Anm. bei der Correctur. Die Meerschweine Nr. 42 und Nr. 45, welche das kleinste Körpergewicht besassen und dementsprechend verhältnissmässig die grösste Serummenge bekommen hatten, sind definitiv geheilt worden.

M. Nr. 54. Gew. 31./XII. 230 grm.

1891. 31./XII. 0·02 ccm D.B.C.
M.S. von Nr. 3 (29./XII. 91) 1·5 ccm intraperitoneal.
1892. 2./I. keine Reaction.
6./I. gesund.

M. Nr. 55. Gew. 31./XII. 275 grm.

1891. 31./XII. 0·02 ccm D.B.C.
M.S. von Nr. 3 (29./XII. 91) 1 ccm intraperitoneal.
1892. 2./I. keine Reaction.
6./I. gesund.

M. Nr. 56. Gew. 31./XII. 250 grm.

1891. 31./XII. 0·02 ccm D.B.C.
M.S. von Nr. 3 (29./XII. 91) 0·5 ccm intraperitoneal.
1892. 2./I. keine Reaction.
6./I. gesund.

M. Nr. 57. Gew. 31./XII. 440 grm.

1891. 31./XII. 0·02 ccm D.B.C.
M.S. von Nr. 1 (29./XII. 91) 1·25 ccm intraperitoneal.
1892. 2./I. leichte Infiltration an der Stelle der Infection.
6./I. kleine harte Infiltration; im Uebrigen gesund.

M. Nr. 58. Gew. 31./XII. 300 grm.

1891. 31./XII. 0·02 ccm D.B.C.
H.S. II (12./XII. 91) 3 ccm subcutan.
1892. 2./I. keine Reaction.
6./I. gesund.

M. Nr. 59. Gew. 31./XII. 265 grm.

1891. 31./XII. 0·02 ccm D.B.C.
H.S. II (12./XII. 91) 2 ccm intraperitoneal.
1892. 2./I. keine Reaction.
6./I. gesund.

M. Nr. 60. Gew. 31./XII. 200 grm.

1891. 31./XII. 0·02 ccm D.B.C.
1892. 1./I. Abends 8 Uhr Oedem an der Stelle der Infection mässig; das Thier fühlt sich schlaff an, aber noch warm; auf den Rücken gelegt bleibt es eine Weile liegen und zeigt gestörte Respiration; angestossen springt es wieder auf die Beine.
2./I. H.S. II (12./XII. 91) 5 ccm intraperitoneal.
Infiltration an der Infectionsstelle stärker geworden. Das Thier ist noch krank.
3./I. kleine harte Infiltration; Respiration nicht merklich gestört; munter; bleibt nicht auf den Rücken liegen.
6./I. bis auf eine kleine harte Infiltration gesund.

III. Immunisirungsversuche an Schafen.

H. Nr. 1. Gew. 14./IX. 30·2 Kilo; 4./I. 32·9 Kilo.

Jahr	Datum	
1891.	9./VIII.	15 ccm Blut von K. Nr. 9 intraabdominell.
	21./VIII.	15 ccm D.B.C. 13./VII. 1 Std. 90^0 erhitzt subcutan.
	24./VIII.	12 ccm „ „ 1 „ 80^0 „ „
	27./VIII.	15 ccm „ „ 1 „ 70^0 „ „
	15./IX.	13 ccm „ „ 1 „ 65^0 „ „
	23./IX.	5 ccm „ JCl$_3$ 1:250 24 std. Einwirkung.
	8./X.	5 ccm „ JCl$_3$ 1:250 24 „ „
	23./X.	Blutentnahme aus Ven. fac. dextr.; das Blutserum hat bei Meerschweinchen immunisirende Eigenschaften.
	24./X.	8 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:250 24 std. Einwirkung.
	7./XI.	8 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:250 48 „ „
	12./XI.	5 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:300 40 „ „
	16./XI.	Blutentnahme aus Ven. fac. sin.; das Serum heilt und immunisirt Meerschweinchen.
	18./XI.	6 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:300 24 std. Einwirkung.
	29./XI.	7 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:300 21 „ „
	3./XII.	10 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:300 40 „ „
	8./XII.	6 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:400 96 „ „
	18./XII.	5 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:500 24 „ „
	29./XII.	5 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:600 24 „ „
1892.	4./I.	ganz gesund.
	5./I.	Blutentnahme von 700 ccm aus der Ven. jug. dextr.
	12./I.	5 ccm D.B.C. 10./X. + JCl$_3$ 1:600 8 täg. Einwirkung.
	14./I.	3·5 ccm D.G. + JCl$_3$ 1:500 14 täg. Einwirkung.
	19./I.	5·2 ccm D.G. + JCl$_3$ 1:500 19 „ „ ganz gesund.

H. Nr. 2. Gew. 29./IX. 29·6 Kilo; 4./I. 92. 26·250 Kilo.

Jahr	Datum	
1891.	17./IX.	5 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:250 24 std. Einwirkung.
	20./IX.	15 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:250 24 „ „
	23./IX.	1 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:400 24 „ „
	8./X.	5 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:400 26 „ „
	24./X.	5 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:400 24 „ „
	2./XI.	Blutentnahme aus Ven. fac. dextr.
	7./XI.	7 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:250 24 std. Einwirkung.
	12./XI.	5 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:300 40 „ „
	18./XI.	8 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:300 24 „ „
	29./XI.	9 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:300 20 „ „
	2./XII.	Blutentnahme aus Ven. fac. sin.
	3./XII.	10 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:300 48 std. Einwirkung.
	8./XII.	2 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:400 24 „ „
		8 ccm D.B.C. JCl$_3$ 1:300 24 „ „
	12./XII.	Blutentnahme aus Ven. jugul. ext. dextr.
	19./XII.	Gewichtsabnahme auf 24·85 Kilo.
1892.	4./I.	ganz gesund; Gewicht 26·25 Kilo.
	5./I.	5 ccm D.B.C. 10./X. + JCl$_3$ 1:400.

1892.	12./I.	5 ccm D.B.C. 10./X. + JCl_3 1:500 8 täg. Einwirkung.
	14./I.	2·5 ccm D.G. + JCl_3 1:500 15 täg. Einwirkung.
	19./I.	4 ccm D.G. + JCl_3 1:500 19 täg. Einwirkung; ganz gesund.

H. Nr. 3. Gew. 30./XI. 22·65 Kilo; 4./I. 23·04 Kilo.

1891.	20./XI.	1 ccm D.G. + JCl_3 1:300 24 std. Einwirkung.
	29./XI.	3 ccm D.B.C. + JCl_3 1:300 20 „ „
	3./XII.	5 ccm D.B.C. + JCl_3 1:300 40 „ „
	8./XII.	5 ccm D.B.C. + JCl_3 1:300 4 täg. „
	18./XII.	9 ccm D.B.C. + JCl_3 1:300 24 std. „
	29./XII.	5 ccm D.B.C. + JCl_3 1:400 24 „ „
1892.	5./I.	5 ccm D.B.C. + JCl_3 1:400 24 „ „
	12./I.	5 ccm D.B.C. + JCl_3 1:400 8 täg. „
	14./I.	1·5 ccm D.G. + JCl_3 1:500 14 „ „
	19./I.	3 ccm D.G. + JCl_3 1:500 19 „ „

Ausser der II. Versuchsreihe (an Meerschweinchen), welche als Ergänzung der I. Versuchsreihe anzusehen ist, haben wir noch (III) die Immunisirung von denjenigen drei Hammeln mitgetheilt, die wir mit gütiger Erlaubniss des Hrn. Prof. Rubner im hiesigen hygienischen Institut unterbringen durften, wo dieselben auf unsere eigenen Kosten gehalten werden.

Die Demonstration der in der vorliegenden Arbeit mitgetheilten Versuchsreihen (I und II) an Meerschweinchen erfolgte im Institut für Infectionskrankheiten mit den Mitteln desselben.

Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchsthieren beim Tetanus.

Von

Stabsarzt Dr. **Behring.**

Im November 1890 habe ich in einer mit Herrn Kitasato gemeinschaftlich veröffentlichten Arbeit mitgetheilt, dass wir mit dem Blute eines tetanusimmun gemachten Kaninchens Mäuse vor der Erkrankung an Tetanus zu schützen und, wenn sie vorher inficirt worden waren, zu heilen vermögen.

Die Sicherheit der Heilung und Immunisirung selbst solcher Thiere, die mehr als das Hundertfache der tödtlichen infectiösen Dosis bekamen, übertraf unsere kühnsten Erwartungen. Wenn nur bei der Behandlung keine technischen Fehler gemacht wurden, waren Fehlresultate gänzlich ausgeschlossen.

Die Leistungsfähigkeit der hier beim Tetanus angewendeten Immunisirungs- und Heilungsmethode, welche auf Erfahrungen beruht, die ich vorher bei meinen Diphtheriestudien gemacht hatte, imponirte uns um so mehr, als alle früheren therapeutischen und Immunisirungsversuche, welche Herr Kitasato nach bis dahin bekannten Methoden angestellt hatte, gänzlich fehlgeschlagen waren.

Nach alledem war es denn ganz selbstverständlich, dass wir alles aufboten, um die neu gefundene Methode so auszubilden, dass sie auch für grössere Individuen als Mäuse und vor allem, dass sie für den tetanusinficirten Menschen verwerthbar würde.

Da ich ferner durch anderweitige Versuche mich davon überzeugt hatte, dass wir es hier mit einer Methode zu thun haben, welche für verschiedenartige Infectionskrankheiten anwendbar ist, dass aber bei keiner das Studium des Zustandekommens der Wirkung des heilenden

und immunisirenden Blutes — Dank den bewunderungswürdigen Vorarbeiten von Herrn Kitasato — sich fruchtbarer erweist, als gerade beim Tetanus, so lag hierin ein weiterer Antrieb, um mit aller Energie die Arbeit fortzusetzen.

So haben denn Herr Kitasato und ich, jeder für sich, aber indem wir fortdauernd Fühlung bei unseren Studien behielten, unsere Erfahrungen vermehrt und wir sind gegenwärtig, wie wir glauben, einen erheblichen Schritt weiter gekommen.

Im Folgenden will ich nun über meine eigenen Versuchsergebnisse einen Ueberblick geben.

Von denselben Erwägungen ausgehend, die Wernicke und mich bei der Diphtherie jodtrichloridbehandelte Culturen zur Immunisirung wählen liessen, und die dort zu befriedigendem Endergebniss führten, habe ich zur Erlangung besserer und schnellerer Immunisirung auch gegenüber dem Tetanus diese Methode angewendet.

Die diesbezüglichen Versuche ergaben bei Kaninchen sofort positive Resultate, und ich darf behaupten, dass die Immunisirung von Kaninchen gegen den Tetanus durch Vorbehandlung mit jodtrichloridbehandelten Tetanus-Bouillonculturen (oder Filtraten derselben) zu den leichteren Aufgaben gehört, die an einen Bacteriologen gestellt werden können.

Vorbedingung für das Gelingen dieser Versuche ist die genaue Kenntniss des Wirkungswerthes der Culturen bezw. der Filtrate.

Diejenigen Culturen, mit welchen ich arbeitete, waren mir von Hrn. Kitasato zur Verfügung gestellt worden, wofür ich demselben auch an dieser Stelle meinen Dank abstatte; wie ich denn überhaupt nicht umhin kann hervorzuheben, dass nur durch die Mitarbeit von Herrn Kitasato, vermöge seiner unvergleichlichen Beherrschung aller Specialfragen in der Tetanusätiologie, es möglich geworden ist, die Immunisirung und Heilung bei dieser Krankheit in kurzer Zeit soweit zu fördern, wie das aus dem folgenden Bericht hervorgehen wird.

Im Laufe der letzten Monate habe ich nun 8 verschiedene Culturen bekommen. Um den Wirkungswerth derselben zu bestimmen, verfuhr ich in der Weise, dass ich sie an Mäusen und an Kaninchen prüfte.

Wie ich das mache, will ich für diejenige Cultur beschreiben, welche ich in letzter Zeit angewendet habe.

Dieselbe war am 15./XI. 91 in Fleischextractbouillon angelegt und hatte, als ich sie bekam, 10 Tage im Brütschrank gestanden.

Beim Oeffnen des paraffingedichteten Verschlusses entwichen äusserst intensiv, für Tetanusculturen charakteristisch, aber schwer zu beschreibend riechende Gase.

Die mikroskopische Untersuchung der stark getrübten Cultur ergab neben reichlichen Stäbchen auch viele Sporen.

Von dieser Cultur standen mir 3 Kolben mit je 200 ccm zur Verfügung.

Ich goss nun den Inhalt der 3 Kolben zusammen, mischte gut und entnahm von der Mischung 30 ccm zur Prüfung der frischen unveränderten Cultur. Den Rest versetzte ich mit soviel Carbolsäure, dass der Gehalt daran 0·5 Procent betrug.

Von der carbolsäurehaltigen Cultur filtrirte ich dann die Hälfte solange durch Filtrirpapier, bis das Filtrat klar wurde, was durch fortwährendes Zurückgiessen des Filtrats auf das allmählich seine Poren mit den unlöslichen Bestandtheilen der Cultur verlegende Filter leicht zu erreichen ist.

Das Filtrirpapier schnitt ich dann in zwei Theile; den einen brachte ich behufs Zerstörung des daran haftenden Tetanusgiftes 30 Minuten lang in einen Wärmeschrank, der auf eine Temperatur von 80° eingestellt war. Den anderen breitete ich in einer Petri'schen Schale aus und brachte ihn in einen Exsiccator.

Nunmehr hatte ich also von oben erwähnter Cultur zu prüfen:

1. dieselbe unverändert,
2. versetzt mit 0·5 Procent Carbolsäure,
3. das Filtrat,
4. den Rückstand, welcher
   a) bloss noch durch Infection wirken konnte, da bei 80° alles Gift unwirksam geworden ist;
   b) Sporen, Bacillen und Giftreste enthielt.

Die Untersuchung ergab Folgendes: Von der unveränderten Cultur war die tödtliche Minimaldosis für Mäuse 0·0002 grm. Dieselbe wurde in der Weise bestimmt, dass ich zunächst von der Cultur eine 100fache Verdünnung mit Wasser herstellte; nach 0·1 ccm dieser 100fachen Verdünnung starben Mäuse bei subcutaner Injection schon nach weniger als 24 Stunden an Tetanus.

Bei 500facher Verdünnung genügte 0·1 ccm, um den Tod am dritten Tage herbeizuführen.

Bei 1000facher Verdünnung starben bei subcutaner Injection von 0·1 ccm die Mäuse in 4 bis 7 Tagen, von 0·2 ccm in 3 bis 4 Tagen. Ich betrachte aber, wie bei der Diphtherie, diejenige Dosis als sicher tödtliche Minimaldosis, welche nach 3 bis 4 Tagen die Thiere tödtet. Das ist also für diese Cultur 0·0002 grm bezw. 0·0002 ccm.

Dieser Werth veränderte sich bei der im Eisschrank aufbewahrten Cultur im Laufe von 3 Wochen derart, dass die tödtliche Minimaldosis nicht mehr 0·0002 ccm, sondern 0·001 ccm betrug.

Bei gleicher Prüfung fand ich für die carbolsäurehaltige Cultur, die übrigens nicht im Eisschrank, sondern bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde, als tödtliche Minimaldosis für Mäuse 0·0003 grm; nach 3 Wochen betrug sie — wie bei der carbolsäurefreien Cultur 0·001 grm. Die tödtliche Minimaldosis vom Filtrat war zuerst 0·005, nach 3 Wochen 0·01.[1]

Für mittelgrosse Kaninchen betrug die innerhalb von 3 bis 4 Tagen sicher tödtlich wirkende Minimaldosis:

von der unveränderten Cultur	0·6 ccm
von der carbolsäurehaltigen Cultur	0·6 „
von dem Filtrat	3·0 „

Vier Wochen später war die tödtliche Minimaldosis von der carbolsäurefreien und carbolsäurehaltigen Cultur 0·8 ccm bis 1·0 ccm. Das Filtrat ist an Kaninchen nicht geprüft worden.

Es besteht also — wie ich das übrigens auch für andere Culturproben gefunden habe und auch für andere Thierarten constatiren konnte — nicht ein derartiges Verhältniss, dass man aus der Wirkung auf Mäuse ohne Weiteres schliessen könnte, wie für bacterienhaltige und bacterienfreie bezw. bacterienarme Culturen die Wirkung sich bei anderen Thieren verhalten wird. Immerhin bekommen wir durch die Feststellung der tödtlichen Minimaldosis für Mäuse sehr werthvolle Anhaltspunkte für die Leistungsfähigkeit auch bei Kaninchen.

Der auf 80° erhitzte Filterrückstand (mit einem feinen Streifen Filtrirpapier unter die Haut gebracht) war für Mäuse sehr infectiös, für Kaninchen aber gänzlich unwirksam. Der im Exsiccator getrocknete machte von 3 Kaninchen eines vorübergehend krank.

Der carbolsäurehaltigen Flüssigkeit habe ich dann verschiedene Jodtrichloridzusätze gegeben und nach mindestens 36stündiger Einwirkung des Jodtrichlorids von Neuem an Mäusen die tödtliche Minimaldosis bestimmt.

Es betrug bei einem Zusatz von:

JCl_3 0·05	Procent	dieselbe für Mäuse	0·005 ccm
JCl_3 0·1	„		0·05 „
JCl_3 0·15	„		0·1 „
JCl_3 0·175	„		0·3 „
JCl_3 0·2	„		0·8 „ (unsicher)

[1] Von einer anderen ebenso behandelten Cultur war das Filtrat sehr viel weniger wirksam, und ich hebe ausdrücklich hervor, dass die Filtration je nach ihrer besonderen Art und Dauer sehr verschiedenen Einfluss auf die Giftwirkung der Tetanusculturen ausüben kann.

Für Kaninchen war sie bei:

JCl_3 0.05 Procent = 2·5 ccm
JCl_3 0·1 „ = 6 „

Culturen mit einem noch höheren Gehalt an JCl_3 habe ich dann nicht mehr tödtlich wirkend gefunden.

Diejenigen Kaninchen nun, welche solche Dosen der unveränderten oder mit Carbolsäure und mit Jodtrichlorid versetzten oder der filtrirten Cultur oder endlich von dem Filterrückstand bekamen, die zur Herbeiführung des Todes nicht ausgereicht hatten, wurden später daraufhin geprüft, ob sie eine veränderte Empfänglichkeit für erneute Infectionen besassen.

Es zeigte sich da, dass solche Thiere, die zwar nicht an Tetanus starben, die aber leichte tetanische Erscheinungen, insbesondere Contracturen der Rückenmusculatur erkennen liessen, höhere Temperatur bei der Messung im Rectum aufwiesen, oder durch Abmagerung, verminderte Fresslust und Unbehülflichkeit der Bewegungen allgemeine Krankheitssymptome darboten, — ausnahmslos empfindlicher gegenüber der Tetanusinfection oder Vergiftung mit filtrirter Cultur waren als frische Thiere, so lange die Krankheit dauerte.

Diejenigen aber, welche von solcher Erkrankung sich vollständig erholt hatten, vertrugen mehr als die für Controlthiere tödtliche Minimaldosis und documentirten damit einen gewissen Grad von Immunität, der durch Weiterbehandlung mit Culturflüssigkeit immer höher getrieben werden konnte.

Wollte man nun diese Art der Immunisirung methodisch anwenden, so wäre es kaum zu umgehen, dass durch den Act der Immunisirung ein nicht unbeträchtlicher Procentsatz von Versuchsthieren verloren würde. Bleibt man nämlich weit unter der tödtlichen Minimaldosis, so ist der Immunisirungseffect ein sehr geringer und man würde damit nicht zum Ziele kommen; nähert man sich aber der bei einem Thier vorher festgestellten tödtlichen Minimaldosis, so kann dieselbe — bei den nicht unerheblichen Differenzen in der Tetanusempfänglichkeit verschiedener Kaninchen — für ein anderes Thier schon zur Tödtung genügen.

Es lässt sich aber ohne alle Gefahr des Verlustes von Thieren die Immunisirung in der Weise schnell und sicher erreichen, dass man von ganz inoffensiven Culturen zu immer wirksameren aufsteigt. Man kann zu diesem Zweck so verfahren, dass man von der unveränderten Cultur oder noch besser von dem Filtrat derselben etwa mit dem 20. Theil der tödtlichen Minimaldosis beginnt und innerhalb von 4 Wochen bis zur doppelten Menge derselben ansteigt.

Man kann aber auch zum Ziele gelangen, wenn man grössere Culturmengen durch Jodtrichloridzusatz weniger wirksam macht und damit die Behandlung einleitet.

Ich fange mit der Injection von 5 ccm 0·25 procent. JCl_3 an und steige in 3 bis 5tägigen Pausen in der Weise, dass ich das nächste Mal 5 ccm 0·2 procent., dann 5 ccm 0·15 procent. u. s. w. injicire. Bei dieser Art der Behandlung werden die Thiere in der Regel überhaupt nicht krank, jedenfalls habe ich nie dabei Verluste zu beklagen gehabt. Innerhalb von 4 bis 6 Wochen kann man so bis zu einer Immunität = 10 und darüber (nach Ehrlich's Berechnung) kommen. — Genau wie bei der Diphtherie entspricht dem Grade der erworbenen Immunität die Fähigkeit des Blutes, andere Thiere zu immunisiren und zu heilen, und man kann daher auch ohne Infection mit gefahrbringenden Dosen sich von dem Grade der Immunität Kenntniss verschaffen. Bei meinen Kaninchen entsprach der Immunität von 10 (Ehrlich) eine solche immunisirende Fähigkeit des Blutes, dass Mäuse, die 0·05 ccm Blutserum subcutan injicirt bekamen, nicht mehr an Tetanus starben, wenn sie hinterher mit der für sie sonst tödtlichen Minimaldosis inficirt wurden. Das macht bei Zugrundelegung des Gewichts von 20 grm pro Maus ein Verhältniss von 0·25 : 100 oder 1 : 400.

Während man für die Kaninchen zwischen den beiden eben skizzirten Immunisirungsmethoden die Wahl hat, ist das nicht mehr der Fall, wenn man Mäuse mit Culturflüssigkeit gegen Tetanus immunisiren will. In Bestätigung der Angaben von Kitasato kann ich da bloss über negative Resultate meiner diesbezüglichen Versuche berichten.

Dagegen gelingt es nach den bei der Kaninchenimmunisirung dargelegten Grundsätzen, Mäuse mit jodtrichloridbehandeltem Filtrat immun zu machen; nur fange ich da nicht mit 0·25 Procent JCl_3 enthaltender Flüssigkeit, sondern mit 0·4 Procent JCl_3 an und allmählich steigend injicire ich in 8tägigen Intervallen jedes Mal 0·4 ccm. Ich habe dabei Verluste an Mäusen bis ca. 40 Procent gehabt, aber gesehen, dass auch die Immunisirung dieser Thiere eine ausführbare Sache ist; bei weiterer Ausbildung des Immunisirungsverfahrens würden die Verluste sicherlich geringer werden.

Auf die Gründe, die möglicher Weise für die Erklärung der differenten Wirkung der Verdünnungs- und der Abschwächungsmethode durch Jodtrichlorid in Frage kommen, will ich hier nicht eingehen und nur an die Thatsache erinnern, dass auch gegenüber der Diphtherie durch die Vorbehandlung mit kleinen und allmählich gesteigerten Mengen des unveränderten Diphtheriegiftes oder der lebenden Bacillen bei Meerschweinchen

bisher Immunität nicht bekommen werden konnte, während die Anwendung der jodtrichloridbehandelten Culturflüssigkeit auch gegenüber der Meerschweinchendiphtherie zum Ziele führt.

Mit Berücksichtigung dieser und der anderen oben mitgetheilten Erfahrungen glaubte ich nunmehr auch an die Immunisirung grösserer Thiere herangehen zu dürfen, um von diesen wirksames Blut in beträchtlicherer Menge zu bekommen, als das von Kaninchen möglich ist.

Die Gelegenheit hierzu wurde mir durch Herrn Professor Schütz in der hiesigen thierärztlichen Hochschule dargeboten.

Nach Darlegung des derzeitigen Standes der Tetanusimmunisirungs- und Heilfrage wurden demselben vom landwirthschaftlichen Ministerium die Mittel zur Verfügung gestellt, um die Anwendbarkeit der im Laboratorium an kleineren Thieren gewonnenen Versuchsergebnisse auf solche landwirthschaftlich werthvollen Thiere zu prüfen, welche, wie beispielsweise die Pferde, nicht selten spontan am Tetanus erkranken und daran zu Grunde gehen.

Im October 1891 wurden, nach Feststellung des Arbeitsplanes in einer von Herrn Geheimrath Koch geleiteten Conferenz am 5./X. 91 die Versuche in Gemeinschaft mit Herrn Professor Schütz von Herrn Kitasato und mir begonnen. Während der ganzen Dauer der Versuche hat Geheimrath Koch uns mit seinem Rathe zur Seite gestanden.

Als nächstes Ziel wurde die Immunisirung von Pferden und dann von Schafen gegen Tetanus bezeichnet; daran anschliessend sollte festgestellt werden, ob auch bei diesen grösseren Thieren mit der fortschreitenden Immunisirung eine derartige Veränderung des Blutes einhergeht, dass man damit andere Thiere immunisiren und heilen kann. Der Endzweck aber dieser Versuche war die Gewinnung eines specifischen Tetanusheilmittels in solcher Wirksamkeit und Menge, dass es für grössere Thiere und schliesslich auch für Pferde Verwendung finden könne. Durch diesen Arbeitsplan war die Aufwendung von Geldmitteln gerade Seitens des landwirthschaftlichen Ministeriums für unsere Versuche motivirt.

Selbstverständlich aber blieb — wenigstens für Kitasato und mich — die Haupttriebfeder für die Inangriffnahme dieser Versuche die Hoffnung, dass beim Gelingen derselben auch die Möglichkeit der Heilung des tetanuskranken Menschen in grössere Nähe gerückt würde.

Bei der Arbeitstheilung fiel die Hauptlast Herrn Professor Schütz und seinem Assistenten Herrn Casper zu. Wenn später das actenmässige Material aus den sorgfältig geführten Protokollen von Professor

Schütz in Gemeinschaft mit uns veröffentlicht werden wird, so wird man daraus erkennen, wie vielerlei z. Th. unerwartete Arbeit zu leisten war, andererseits aber auch, wie werthvoll die dabei gewonnenen Erfahrungen in thierärztlicher Richtung geworden sind. Uns ganz unbekannte, auch in der thierärztlichen Fachlitteratur noch nicht mitgetheilte Krankheitssymptome des Tetanus, Eigenartigkeit des Verlaufs bei Pferden und Schafen, Mittel höchst interessanter Art zur Erkennung der beginnenden Krankheit, bevor noch eigentlich tetanische Erscheinungen sich bemerkbar machen, — all' das sind Dinge, die wir ohne die Erfahrungen des Herrn Prof. Schütz entweder gar nicht weiter beachtet oder doch nicht richtig gedeutet haben würden.

Im Uebrigen arbeitete ich nach einem auf Grund meiner Erfahrungen an Laboratoriumsthieren entworfenen Programm, und Herr Kitasato nach einem Plane, den er für den am meisten aussichtsvollen auf Grund seiner eigenen Vorstudien hielt.

Wenn ich nun im Folgenden einen Ueberblick über die nach meiner Methode erzielten Resultate gebe, so hebe ich ausdrücklich hervor, dass dieselben zwar vollständig mitgetheilt werden sollen, soweit das zum Verständniss derselben und zu ihrer Nachprüfung erforderlich ist, dass jedoch die detaillirte Publication der Versuchsprotokolle erst später und gemeinschaftlich mit Prof. Schütz erfolgen wird.

Für meine eigenen Versuche standen mir 3 Pferde und 2 Schafe zur Verfügung.

Bei allen diesen Thieren sind die Immunisirungsversuche positiv ausgefallen. Es leben noch davon, sind gesund und werden weiter immunisirt 2 Pferde und 2 Schafe. Das zuerst in Behandlung genommene Pferd, ein altes mit vielen Fehlern behaftetes, von vornherein von Professor Schütz als ein solches bezeichnetes Thier, das nur beschränkte Lebensdauer in Aussicht habe, ist an Darmperforation eingegangen in Folge von ganz alter und weit vorgeschrittener Darmstenose.

Dieses Pferd (I) war trotz der störenden Allgemeinerkrankung durch eine 7wöchentliche Vorbehandlung soweit immunisirt worden, dass sein Blut andere Thiere zu immunisiren und zu heilen vermochte. Für eine Maus reichte zur Immunisirung gegenüber der für sie sonst tödtlichen Minimaldosis die subcutane Injection von 0·5 ^{ccm} Serum von diesem Pferde aus. Zahlenmässig, in gleicher Weise wie oben, ausgedrückt, betrug also die immunisirende Kraft dieses Serums 2·5 : 100 oder 1 : 40.

Sehr wichtig sind nun die Ergebnisse der voraufgegangenen Blutuntersuchungen bei diesem Pferde.

Am 12./X. 91 wurde mit der Behandlung begonnen. Zu dieser Zeit war in einer Menge von 1 ccm das aus dem Blute gewonnene Serum gänzlich unwirksam, aber auch gänzlich unschädlich für Mäuse bei intraperitonealer Injection.

Am 20./X. erwies sich das Serum in gleicher Weise gänzlich unwirksam.

Am 30./X. enthielt es toxische Substanzen; mehrere Mäuse, welche 1 ccm intraperitoneal erhalten hatten, gingen unter tetanusähnlichen Erscheinungen zu Grunde.

Am 10./XI. wurde zum ersten Male immunisirende Wirkung im Serum gefunden: durch 1 ccm Serum wurde zwar der Tetanustod nicht gänzlich verhindert, aber doch um mehrere Tage hinausgeschoben.

Am 21./XI. ist 0·8 ccm zur Immunisirung einer Maus ausreichend (1:25).

Am 31./XI. 0·5 ccm (1 : 40).

Dieser anfänglich gänzliche Mangel immunisirender Wirkung, der Eintritt derselben mit fortschreitender Vorbehandlung und die Zunahme derselben mit der gesteigerten toxischen bezw. infectiösen Wirkung derjenigen Dosis von Culturflüssigkeit, die von dem behandelten Thiere noch vertragen wird — das alles wiederholt sich so regelmässig, dass auf die Wiedergabe der diesbezüglichen Untersuchungen bei den anderen Thieren verzichtet werden kann.

Bei den vier anderen Thieren ist der Grad der erlangten Tetanusimmunität in doppelter Weise zur Zeit des Abschlusses dieser Arbeit bestimmt worden.

Einmal ebenso wie bei Pferd I. Es hatte am 17./I. 92 Pferd II in seinem Serum eine immunisirende Wirkung für Mäuse = 1:5000. (1 Theil Serum wurde mit 49 Theilen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt; von dieser Mischung genügten 0·2 ccm zur Verhütung des Tetanus bei ausgewachsenen Mäusen).

Pferd III	=	1:500.
Hammel I	=	1:1000.
Hammel II	=	1:100.

Ausserdem aber wurde die Immunität auch noch in der Weise geprüft, dass alle vier Thiere gleichzeitig am 16./XII. mit vollvirulenter Tetanusbouilloncultur inficirt wurden. Die tödtliche Minimaldosis dieser Cultur betrug für Mäuse 0·0005 ccm, für Kaninchen 0·8 ccm.

Von dieser Cultur erhielten am 16./XII. 91:

1. Ein Controlpferd 0·5 ccm; dasselbe erkrankte am 21./XII. an den Vorboten des Tetanus, hatte am 24./XII. ganz typische Tetanussymptome und verendete am 29./XII.

2. Ein grosser, alter Controlhammel, 44 ccm. Derselbe liess die ersten Tetanuserscheinungen am 18./XII. erkennen und war am 20./XII. todt.

3. Ein jüngerer Hammel 1·0 ccm; wurde krank am 20./XII. und war todt am 23./XII.

4. Pferd II erhielt 1·5 ccm, also 3 mal soviel wie das Controlpferd.

5. Pferd III 0·5 ccm.

6. Hammel I 8·0 ccm, also 8 mal soviel als der zweite Controlhammel.

7. Hammel II 1·0 ccm.

Diese vorbehandelten Thiere Nr. 4 bis 7 zeigten zu keiner Zeit irgend welche Krankheitserscheinungen und werden gegenwärtig weiter immunisirt.

8. Ein grosses Kaninchen 1·0 ccm; dasselbe bekam nach 30 Stunden die ersten deutlichen Tetanussymptome und war todt am 19./XII.

Es bedarf wohl keines Commentars weiter, um die Leistungsfähigkeit und Sicherheit meiner Immunisirungsmethode zu beweisen, zumal wenn man die Resultate bei den Pferden berücksichtigt, bei welchen Thieren nach den bisher geltenden Anschauungen in thierärztlichen Kreisen eine Immunisirung überhaupt unmöglich sein sollte, da Pferde, die den Tetanus einmal überstanden haben — was übrigens äusserst selten vorkommt — nicht gegen weitere Infectionen geschützt seien (Kitt).

Angesichts dieser Erfolge darf ich annehmen, dass eine derartige Beschreibung meiner Immunisirungsmethode, dass sie ohne Schwierigkeit auch anderswo nachgemacht werden kann, nicht unerwünscht in betheiligten Kreisen sein wird.

Für diesen Zweck bedarf es nicht einer detaillirten Mittheilung dessen, was bei den einzelnen Thieren geschehen ist, sondern es genügt dafür vollständig eine allgemeine Vorschrift, zu deren Aufstellung ich mich nach den in der thierärztlichen Hochschule gemachten Erfahrungen für berechtigt halte.

Man verschaffe sich, wenn man ein Pferd immunisiren will, eine grössere Menge, mindestens 200 ccm Tetanusbouilloncultur von solchem Wirkungswerth, dass 0·75 ccm genügen, um mit Sicherheit ein ausgewachsenes Kaninchen in 3 bis 4 Tagen zu tödten. (Durch Versuche an Mäusen wird man sich bei einer solchen Cultur überzeugen, dass noch von einer 500fachen Verdünnung derselben 0·1 bis 0·2 ccm genügen, um jede Maus in spätestens drei Tagen an Tetanus sterben zu lassen.) Diese 200 ccm Cultur versetze man mit Carbolsäure bis zu einem Gehalt von 0·5 Procent behufs Conservirung bei längerer Aufbewahrung.

Die carbolsäurehaltige Culturflüssigkeit werde dann in verschiedene Portionen abgetheilt:

1. 20 ccm bleiben ohne weiteren Zusatz.
2. 40 ccm werden mit einem Zusatz von JCl_3 0·125 Procent versehen.
3. 60 ccm erhalten einen Zusatz von 0·175 Procent JCl_3.
4. 80 ccm erhalten einen Zusatz von 0.25 Procent JCl_3.

Das Pferd werde nun zuerst mit der Mischung Nr. 4 behandelt. Davon soll es zuerst 10 ccm; nach acht Tagen 20 ccm; nach weiteren acht Tagen, falls wie zu erwarten, eine Fieberperiode inzwischen überwunden ist, wiederum 20 ccm; den Rest nach weiteren drei Tagen subcutan erhalten.

Die Mischung 3 werde dann in zwei Portionen à 30 ccm in achttägigen Intervallen injicirt.

Die Mischung 2 in zwei Portionen à 20 ccm.

Von der Culturflüssigkeit ohne Jodtrichlorid beginne man mit 0.5 ccm, nachdem man sich vorher durch Blutentnahme und Prüfung des Serums überzeugt hat, dass dasselbe für Mäuse ein Immunisirungsvermögen von mindestens 1 : 100 hat, widrigenfalls beginne man mit 0·25 ccm.

Von fünf zu fünf Tagen kann dann die Dosis der subcutanen Injection virulenter Cultur verdoppelt werden.

Ich bin überzeugt, dass sich für den in diesen Versuchen Geübten das Immunisirungsverfahren noch erheblich abkürzen lassen wird. Zur Erreichung aber einer gefahrlosen und dabei doch sicher zum Ziele führenden Vorbehandlung würde ich vorläufig dieses Schema als das beste für Pferde empfehlen.

Bei Schafen, welche Thiere nicht so sehr für Tetanus empfänglich sind wie Pferde, wird man wie bei Kaninchen auf verschiedene Weise zum Ziele gelangen. Bei meiner Methode kann das Tempo der Behandlung von Schafen erheblich schneller sein als beim Pferde. Mit zweimaliger Injection von 10 ccm 0·175 procent. JCl_3 in fünftägigen Pausen kann man sofort zur Mischung 2 übergehen, die Behandlung mit der Injection von 5 ccm beginnen und in fünftägigen Pausen die Dosis verdoppeln, bis man zu 20 ccm gekommen ist. Fünf Tage darauf kann sofort 1 ccm virulenter Cultur eingespritzt und dann in fünftägigen Intervallen die Dosis jedes Mal verdoppelt werden. — Sollte aber im Verlaufe der Behandlung zu der Zeit, wo eine neue Injection zu machen ist, Fieber (Temperatur über 40·0°) oder kolikartige Erkrankung und Meteorismus bestehen, so ist bis zum vollständigen Verschwinden dieser Symptome die Weiterbehandlung zu sistiren und nachher nicht die nach dem Schema zu wählende höhere, sondern die letztangewendete Dosis zu wählen.

Dass man eine sinngemässe Abänderung dieses Schemas je nach dem Alter der Thiere und nach dem Eintritt nicht vorauszuberechnender Zwischenfälle vorzunehmen hat, brauche ich wohl nicht erst weiter auszuführen.

Sehr zweckmässig ist es, dass man sich durch regelmässige Blutentnahme und Prüfung der immunisirenden Wirkung des Serums an Mäusen in den verschiedenen Phasen der Behandlung von dem Fortschreiten des Immunisirungsprocesses Kenntniss verschafft. Bei unseren ersten Versuchen haben wir diese Prüfungen regelmässig dekadenweise vorgenommen.

Abgesehen von diesem summarischen Bericht über den Verlauf der nach meiner Immunisirungsmethode angestellten Versuche in der thierärztlichen Hochschule, will ich nur noch eine Erfahrung mittheilen, die dort gemacht wurde, und welche principiell von der grössten Bedeutung ist.

Es handelt sich dabei um Folgendes. Für die Wahl von Thieren, die uns für Heilzwecke wirksames Blut liefern sollen, entsteht die Frage: Sollen wir solche Thiere wählen, die nicht sehr empfänglich für den Tetanus sind und in Folge dessen, wie wir erfahrungsgemäss wissen, leichter und gefahrloser auf einen hohen Grad von Immunität gebracht werden können, oder wählen wir besser sehr empfängliche Thiere, die nur bei Anwendung ganz besonderer Vorsichtsmassregeln über die ersten Phasen der Immunisirungsperiode ohne Gefährdung des Lebens hinwegzubringen sind?

Ich rechne von den hier geprüften Thieren die Schafe zu der ersten Kategorie, die Pferde zur zweiten.

Nun hat sich gezeigt, dass ich in der gleichen Zeitdauer der Vorbehandlung ein ausgewachsenes Schaf dazu bringen kann, dass man es ohne irgend welche Gefahr mindestens mit dem fünffachen derjenigen Menge von virulenter Cultur inficiren kann, welche nach gleich langer Behandlungsdauer ein Pferd verträgt.

Auf den ersten Blick könnte es scheinen, als ob damit die vorher aufgeworfene Frage zu Gunsten der Schafe entschieden werde.

Die Sache wird jedoch sofort anders, wenn man den Endzweck dieser Versuche im Auge behält, nämlich die Gewinnung möglichst stark wirksamen Heilserums. Da muss zweifelsohne der Immunisirung von Pferden der Vorzug gegeben werden. Denn zu der Zeit, wo das Pferd Nr. II erst 1·5 ^{ccm}, der Hammel I dagegen kurz hintereinander ohne jede Reaction zweimal 8 ^{ccm} virulente Cultur vertragen hatte, war doch das Pferdeserum deutlich wirksamer als das Hammelserum. Das Pferdeserum hatte nämlich Ende December einen immunisirenden Werth von ca. 1 : 100, das Hammelserum einen solchen von höchstens 1 : 80.

Es ist damit für mich die schon bei den Diphtherieimmunisirungsversuchen gemachte Erfahrung definitiv bestätigt, dass der Immunisirungseffect des Blutes eines Thieres nicht davon abhängig ist, welchen absoluten Grad der Immunität ein Thier besitzt, sondern davon, wie

gross die Differenz geworden ist zwischen dem ursprünglichen Grade der Widerstandsfähigkeit gegen eine Infectionskrankheit und dem hinterher künstlich erhöhten, und ich habe mir daraufhin die Ansicht gebildet, dass diejenigen Veränderungen, welche zur erworbenen Immunität führen, sich wesentlich in der zellenfreien Blutflüssigkeit abspielen und hier durch Uebertragung der Immunität auf andere Thiere zum Ausdruck gebracht werden können; dass dagegen die angeborene Immunität ein Zustand ist, dessen Bedingungen in der Regel nicht im zellenfreien Blut zu finden sind.

Im Uebrigen kann ich noch hinzufügen, dass schon jetzt mit dem Serum von den Pferden und Schafen Mäuse nicht bloss immunisirt, sondern auch längere Zeit nach der Infection geheilt werden können, und dass wir in ähnlicher Weise, wie bei den Mäusen, auch bei tetanusinficirten Kaninchen Heilerfolge zu verzeichnen haben.

Hierüber wird seiner Zeit die in Gemeinschaft mit Herrn Professor Schütz erfolgende Publication detaillirte Auskunft geben.

Schlussbemerkung.

Sowohl für die Diphtherie, wie für den Tetanus ergeben sich aus den vorstehend mitgetheilten Resultaten eine Reihe von praktischen Consequenzen. Wernicke und ich werden auf dieselben in einer demnächst erscheinenden Monographie über diesen Gegenstand näher eingehen.

In derselben werden wir auch Gelegenheit nehmen, über weitere experimentelle Heilresultate bei der Diphtherie zu berichten, welche zum Theil in der chirurgischen Universitätsklinik des Hrn. Geheimrath von Bergmann, zum grösseren Theil im hygienischen Institut des Hrn. Prof. Rubner nach Abschluss dieser Arbeit gewonnen sind.

Hrn. Geheimrath Koch, Hrn. Geheimrath von Bergmann, Hrn. Prof. Rubner und Hrn. Prof. Schütz verfehlen wir nicht unseren aufrichtigsten Dank auszusprechen für das Interesse, welches sie unseren Arbeiten entgegenbrachten und für die wirksame Förderung, die sie denselben angedeihen liessen.

Versuche zur Immunisirung von Pferden und Schafen gegen Tetanus.

Mitgetheilt von

Prof. Dr. **Schütz**.

Bekanntlich war es Behring gelungen, nach einer von ihm beschriebenen Methode kleinere Thiere (Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse) gegen die Infection mit lebenden Tetanusbacillen oder eine Vergiftung mit deren Stoffwechselproducten immun zu machen, sowie durch Uebertragung von Blut derart immunisirter Thiere bei anderen Immunität gegen Tetanus und bei bereits tetanuskranken kleineren Thieren sogar Heilung herbeizuführen. Diese Versuche auch auf grössere Thiere (Pferde, Schafe u. s. w.) auszudehnen, schien einerseits schon im landwirthschaftlichen Interesse dringend geboten, da der Tetanus bei Hausthieren, namentlich bei Pferden, oft recht empfindliche Verluste bedingt, andererseits aber auch aus dem Grunde, damit man grössere Mengen wirksamen Blutes oder Serums erhielte, welche es ermöglichen würden, tetanisch erkrankte Menschen zu behandeln. Denn die erwähnten kleineren Thiere vermögen nicht, für die in Rede stehenden Zwecke ausreichende Mengen Blut zu liefern. Eine Aufmunterung zur Ausführung der Versuche an grösseren Thieren ging weiterhin hervor aus der gewiss berechtigten Ueberlegung, das Behring'sche Verfahren, in entsprechender Weise bei anderen Infectionskrankheiten (etwa beim Rauschbrand) zur Anwendung gebracht, könnte sich am Ende dazu eignen, auch hiergegen immun zu machen und ebenfalls gegen diese Krankheiten die Verwendung des Blutes zur Immunisirung oder, nach geschehener Infection, zur Heilung anderer Thiere zu gestatten. Es wurde deshalb an den Minister für Landwirthschaft,

Domänen und Forsten, Hrn. von Heyden Excellenz, die Bitte gerichtet, zur Vornahme der Versuche in den Räumen der thierärztlichen Hochschule die erforderlichen Mittel bewilligen zu wollen. Nachdem der Herr Minister diese Mittel bewilligt und die bezeichneten Räume zur Verfügung gestellt hatte, wurden die Arbeiten zwischen dem Institute für Infectionskrankheiten und dem pathologischen Institute der thierärztlichen Hochschule in der Weise vertheilt, dass in ersterem das zur Impfung nothwendige Material (die Bacillenculturen und ihre Gemische) hergestellt werden und durch letzteres die Verimpfung auf die Versuchs- und Controlthiere stattfinden sollte. Die Leitung der Versuche übernahm Herr Geheimrath Prof. Dr. Koch, die Arbeiten im Institute für Infectionskrankheiten führten Stabsarzt Dr. Behring und Dr. Kitasato, die Impfungen Prof. Dr. Schütz und Thierarzt Casper, Assistent am pathologischen Institut der thierärztlichen Hochschule, aus.

Versuche an Pferden.

1. Schimmelstute, ca. 20 Jahre alt.

Am 12. October 1891, Mittags 12 Uhr, wurden dem Pferde an der rechten Seite des Halses 10 ^{ccm} einer 1·0 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Tetanusbacillencultur subcutan eingespritzt. Hiernach entwickelte sich im Verlaufe von wenigen Stunden unterhalb der Injectionsstelle eine weiche, schmerzhafte Anschwellung. Morgens 37·8°, Abends 38·4° T.

Am 13. October war die Anschwellung kleiner und weniger schmerzhaft. Mittags 12 Uhr wurden dem Pferde hinter der linken Schulter 12 ^{ccm} der 1 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur unter die Haut gespritzt. Morgens 37·8°, Abends 38·1° T.

Am 14. October, Mittags 12 Uhr, wurden hinter derselben Schulter 18 ^{ccm} einer 0·5 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur injicirt. Um die Injectionsstelle liess sich schon eine Stunde später eine wenig schmerzhafte Anschwellung von Handtellergrösse beobachten. Morgens 37·5°, Abends 38·7° T.

Auch am 15. October, Mittags 12 Uhr, kamen 10 ^{ccm} der 0·5 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur bei dem Pferde hinter der linken Schulter zur Injection. Die Anschwellung, welche sich um die Injectionsstelle entwickelte, war sehr gering. Morgens 37·5° Abends 37·9° T.

Am 16. October, Mittags 12 Uhr, wurden hinter der linken Schulter 10 ^{ccm} einer 0·2 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan eingeimpft. Leichte, wenig schmerzhafte Anschwellung um die Injectionsstelle. Morgens 37·4°, Abends 37·7° T.

17. October, Mittags 12 Uhr: Subcutane Injection von 26 ^{ccm} der 0·2 Proc. Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur. Hiernach bildete sich um die Injectionsstelle, eine harte schmerzhafte Anschwellung, welche sich in den nächsten Tagen noch etwas vergrösserte, dann aber an Umfang allmählich wieder abnahm. Morgens 37·6°, Abends 38·1° T.

Vom 18. bis 20. October waren an dem Pferde keine Veränderungen nachzuweisen.

Am 21. October wurden durch einen Aderlass an der Vena jugularis dem Pferde 500 grm Blut entzogen. Morgens 37·8°, Abends 37·9° T.

Vom 22. bis 23. October liessen sich bei dem Pferde keine Störungen erkennen.

Am 24. October, Mittags 12 Uhr, wurden 11 ccm einer 0·1 Proc. Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur hinter der rechten Schulter unter die Haut gespritzt: leichte Anschwellung um die Injectionsstelle; Morgens 37·6°, Abends 38·0° T.

Die im Institut für Infectionskrankheiten ausgeführten Versuche mit dem Serum des am 21. October abgelassenen Blutes liessen keine immunisirenden Wirkungen bei mit Tetanus inficirten Mäusen constatiren. Auch blieben kleine Mäuse, welche nur mit 3 ccm Serum subcutan behandelt, also nicht inficirt wurden, gesund.

In der Zeit vom 25. bis 26. October erschien das Pferd vollkommen gesund.

Am 27. October, Mittags 12 Uhr, hinter der rechten Schulter subcutane Injection von 20 ccm der 0·1 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur. Auch hiernach bildete sich eine derbe, schmerzhafte Anschwellung um die Injectionsstelle aus. Morgens 37·8°, Abends 37·9° T.

Am 28. und 29. October verkleinerte sich die Anschwellung.

Am 30. October wurde ein neuer Aderlass an der Vena jugularis des Pferdes gemacht und letzterem hierbei 200 grm Blut entzogen. Morgens 37·8°, Abends 37·8° T.

Um die immunisirenden Eigenschaften des diesem Blute entstammenden Serums zu prüfen, wurden am 1. November 6 Mäuse mit je 0·25 ccm der 0·1 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan injicirt. Vier von diesen Mäusen (Nr. 3, 4, 5 und 6) wurden gleich hinterher mit je 1 ccm Serum intraabdominell behandelt. Die Mäuse 7 und 8 dienten zur Controle. Nr. 3 starb 24 Stunden, Nr. 4 36 Stunden, Nr. 5 u. 6 60 Stunden nach der Infection an Tetanus. Von den beiden Controlmäusen starb die eine 24 Stunden und die andere 48 Stunden nach der Infection an Tetanus.

Mithin hatte das Serum keine immunisirenden Eigenschaften. Dagegen liess sich darthun, dass es eine toxische Wirksamkeit besass; denn kleine Mäuse, welche mit 1 ccm Serum behandelt, aber anderweitig nicht inficirt wurden, gingen nach 4–5 Tagen unter tetanusähnlichen Erscheinungen ein.

Am 1. und 2. November war das Pferd munter. Am 3. November war es unruhig, sah sich viel nach dem Bauche um und nahm häufig eine gestreckte Stellung an. Auch war die Fresslust etwas geringer. Vom 4. bis 9. November traten diese Erscheinungen nur zeitweise auf. Die Körpertemperatur war während der ganzen Zeit normal.

Am 10. November wurden aus der Vena jugularis 100 grm Blut abgelassen. Morgens 37·9°, Abends 38·0° T.

Am 11. und 12. November liessen sich an dem Pferde keine Krankheitserscheinungen nachweisen und am 13. November wurden ihm hinter der linken Schulter 0·3 ccm einer virulenten Tetanusbacillencultur eingespritzt. Morgens 37·8°, Abends 37·8° T.

Um festzustellen, ob das Serum des zuletzt erwähnten Blutes immunisirende Eigenschaften hätte, wurden am 13. November sieben Mäuse (Nr. 15 bis 21) mit je 0·2 ccm der 0·1 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan inficirt. Gleich darauf wurden die Mäuse Nr. 15 bis 19 mit je 1 ccm Serum des Blutes subcutan behandelt. Die beiden anderen Mäuse dienten zur Controle. Nr. 15 starb am 10. Tage nach der Infection an Tetanus, Nr. 16 blieb gesund, Nr. 17 starb am 5. Tage, Nr. 18 am 14. Tage nach der Infection und Nr. 19 blieb gesund. Die Controlmäuse gingen am 3. bis 4. Tage nach der Infection ein.

Folglich besass das Serum nunmehr die Eigenschaften, um bei Mäusen Immunität herbeizuführen. Es genügte 1 ccm desselben, um 20 grm Lebendgewicht einer inficirten Maus erfolgreich zu behandeln. Drückt man dieses Verhältniss in Zahlen aus, so verhält sich der Werth der immunisirenden Eigenschaften des Serums wie 1:20.

Am 14. und 15. November liess das Pferd keine Krankheitserscheinungen erkennen.

Am letztgenannten Tage wurde das aus dem Blute vom 11. November dargestellte Serum nochmals auf seine immunisirenden Eigenschaften geprüft. Zu dem Zwecke wurden bei zwei Mäusen (Nr. 22 u. 23) zum ersten Male am 15. und zum zweiten Male am 17. November je 1 ccm dieses Serums unter die Haut gebracht und darauf am 18. November beide Mäuse mit je 0·2 ccm der 0·1 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan inficirt. Beide Mäuse blieben gesund. Die am 13. November inficirten Mäuse Nr. 20 u. 21, welche am 3. bis 4. Tage nach der Infection starben, dürften als Controlmäuse für diesen Versuch anzusehen sein.

Am 16. November war die Schimmelstute munter und bei guter Fresslust; dagegen traten am 17. November Kolikerscheinungen ein, die zeitweise von Fieber begleitet waren und mit kurzen Unterbrechungen bis zu dem am 10. December eingetretenen Tode des Pferdes andauerten.

Am 21. November wurden dem Pferde 200 grm Blut durch einen Aderlass entnommen. Um die immunisirenden Eigenschaften des Serums dieses Blutes zu ermitteln, wurde am 22. November bei zwei Mäusen (Nr. 24 u. 25) je 1 ccm Serum und bei zwei anderen Mäusen (Nr. 26 und 27) je 0·5 ccm Serum unter die Haut gespritzt. Am 23. November wurden die Mäuse Nr. 24 und 25 mit je 1 ccm Serum und die Mäuse Nr. 26 und 27 mit je 0·5 ccm Serum nochmals subcutan vorbehandelt. Gleich nach der zweiten Serumbehandlung wurden diese vier Mäuse und vier Controlmäuse (Nr. 28 bis 31) mit je 0·2 ccm einer 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan inficirt. Die Mäuse 24, 25, 26 und 27 blieben gesund, die Controlmäuse dagegen starben am 2. bis 4. Tage nach der Infection.

Demnach verhielt sich der Werth der immunisirenden Eigenschaften des Serums mindestens wie 1:20.

Am 24. November wurde der Versuch in der Weise wiederholt, dass den Mäusen verschiedene, aber im Allgemeinen grössere Mengen der Bacillencultur eingespritzt wurden. Zuerst erhielten zwei Mäuse (Nr. 32 und 33) je 1 ccm Serum und zwei andere Mäuse (Nr. 34 und 35) je 0·5 ccm Serum subcutan. Gleich hinterher wurden der Maus Nr. 32 0·6 ccm, der Maus Nr. 33 0·5 ccm, der Maus Nr. 34 0·2 ccm und der Maus Nr. 35 0·1 ccm der 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan eingespritzt.

Das Ergebniss war folgendes: Nr. 32 erkrankte am 3. Tage nach der Infection an Tetanus, der ca. 4 Wochen lang in geringem Grade fortbestand und dann verschwand, Nr. 33 erkrankte am 3. Tage ebenfalls an Tetanus. der ca. 3 Wochen lang andauerte, die Mäuse Nr. 34 und 35 blieben gesund.

Hieraus lässt sich erkennen, dass die Wirkung der Serumbehandlung mit der Stärke der Infection zwar abnimmt, dass aber das im vorstehenden Versuche benutzte Serum noch im Stande war, die sehr starke Infection mit 0·6 ccm jodtrichloridhaltiger Bacillencultur unschädlich zu machen. Denn die tetanischen Erscheinungen waren nach Ablauf von 3 bezw. 4 Wochen bei den Mäusen nicht mehr nachzuweisen.

Etwas ungünstiger waren die Ergebnisse des nachstehenden Versuches.

Am 24. November wurden die Mäuse Nr. 36 u. 37 mit je 1 ccm Serum und die Mäuse Nr. 38 und 39 mit je 0·5 ccm Serum subcutan vorbehandelt. Darauf wurden am folgenden Tage die Maus Nr. 36 mit 0·6, Nr. 37 mit 0·5, Nr. 38 mit 0·2 und Nr. 39 mit 0·1 ccm der 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur inficirt. Hierauf starb Maus Nr. 36 am 4. Tage nach der Infection an Tetanus, Nr. 37 blieb gesund, Nr. 38 erkrankte am 4. Tage und starb am 8. Tage nach der Infection an Tetanus, Nr. 39 blieb gesund.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass bei einer Serumbehandlung von 1:40 nur sehr schwache Infectionen überstanden werden.

Am 1. December wurde dem Pferde zum fünften Male zur Ader gelassen: die abgeflossene Menge des Blutes betrug 500 grm.

Am 4. December wurden bei Maus Nr. 43 0·4, bei Maus Nr. 44 0·25 und bei Maus Nr. 45 0·1 ccm einer 0·175 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur unter die Haut gespritzt und gleich hinterher alle drei Mäuse mit je 1 ccm Serum des Blutes vom 1. December subcutan behandelt. Ferner wurden die Controlmäuse Nr. 46 mit 0·4, Nr. 47 mit 0·25 und Nr. 48 mit 0·1 ccm derselben 0·175 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur inficirt. Das Resultat war: die Mäuse Nr. 43 bis 45 blieben gesund; die Controlmaus Nr. 46 jedoch starb am vierten Tage und die Controlmäuse Nr. 47 und 48 am 6. Tage nach der Infection an Tetanus.

Durch diesen Versuch ist erwiesen, dass man durch eine Serumbehandlung von 1:20 die vierfache Menge der tödtlichen Gabe einer Bacillencultur unwirksam machen kann. Auch ist durch Versuche im Institute für Infectionskrankheiten festgestellt worden, dass die Immunität verleihende Wirkung des Serums gegen die tödtlich wirkende Minimalgabe einer Bacillencultur auch noch bei einem Verhältnisse wie 1:40 und wie 1:30 nachgewiesen war.

Am 10. December starb der Schimmel unter heftigen Kolikerscheinungen. Bei der Obduction desselben wurde folgender Befund ermittelt:

Das Pferd befand sich in schlechtem Nährzustande. Das Unterhautfett war geschwunden, ebenso das retroperitoneale; die meisten Organe waren atrophisch. An der Mamma ein wallnussgrosses und um den After herum in der Unterhaut mehrere haselnussgrosse Melanosarkome, rosenkranzförmig aneinandergereiht.

Der Hinterleib war wenig aufgetrieben; nur eine geringe Menge Gas entströmte der Bauchhöhle bei Eröffnung derselben. Im freien Raume der Bauchhöhle befanden sich etwa 3 Liter einer wässerig-blutigen und trüben

Flüssigkeit, die bei längerem Stehen im Gefässe am Boden desselben einen grauen, trüben und flockigen Niederschlag sich absetzen liess. Die Lage der Eingeweide war normal. Die venösen Gefässe des Darmes und seines Gekröses waren ziemlich stark injicirt. Der Blinddarm war stark angefüllt mit Massen, die sich von aussen derb anfühlten. An der grossen Kurvatur desselben, am Blinddarmgrunde, befand sich ein ca. 20 ^{cm} langer Riss. Der Riss war von aussen verdeckt durch festgeballte Kothmassen vom Umfange eines Kindskopfes, welche aus dem Blinddarme ausgetreten waren. Die Ränder des Risses besassen ein zerfetztes Aussehen, waren dunkelroth, mit Blut allenthalben stark infiltrit. Das in der Nachbarschaft des Risses und unter der Serosa gelegene Gewebe knisterte auf Druck; dieses subseröse Gewebe war stark gashaltig, blutig und gelatinös. Die Wand des Blinddarmes war im Ganzen sehr verdickt. Am Blinddarmgrunde betrug die Dicke der Wand bis zu $^3/_4$ ^{cm}. Die Verdickung ging hauptsächlich von der Muscularis aus, welche sich dem Auge in Gestalt von dicken, derben, weissen und rundlichen Muskelzügen darstellte. An der Schleimhaut des Blinddarmes liess sich ausser einer schwachen, aber diffusen Röthung in der Nähe der Risswunde nichts Abnormes erkennen. Die Hüftblinddarmöffnung besass einen Umfang von 9 ^{cm}; der Rand derselben war fleckig geröthet. Auch die Wand des Hüftdarmes war verdiokt. Der Inhalt des Blinddarmes bestand aus trockenen, festen Kothmassen, welche das Innere desselben fast ganz ausfüllten. Der Inhalt des Grimmdarmes besass eine dünnbreiige Beschaffenheit und war in grösserer Menge namentlich in der Beckenflexur angehäuft; dort war auch die Schleimhaut des Grimmdarmes theils fleckig dunkelroth gefärbt, theils diffus geröthet. Einzelne haselnussgrosse, grauröthlichen Eiter und je ein Exemplar von Strongylus armatus enthaltende Knötchen fanden sich unter der Schleimhaut des Grimmdarmes. Die Schleimhaut des Dünndarmes besass ein verwaschenes Aussehen, diejenige des Magens war von graugrünen, trüben, schleimigen und zähen, der Wandung fest anhaftenden Massen bedeckt.

In der Art. ileo-coeco-colica und sich auf halbe Daumenlänge in die untere Grimmdarmarterie hinein fortsetzend, lag ein wandständiger, graugelber, brüchiger und trüber Thrombus von unebenem Aussehen, bedeckt und untermischt mit frischgeronnenen, schwarzrothen, blutigen Massen, sowie mit zahlreichen Exemplaren des Strongylus armatus. Der Thrombus, nur flach der Wand aufsitzend, erfüllte bei Weitem nicht das Lumen der Gefässe. Unter dem Thrombus hatte die Gefässwand eine rauhe Beschaffenheit. Sonst in den Gefässen des Darmes Nichts abnorm.

Leber, Milz und Nieren klein.

Die linke Niere war 17 ^{cm} lang, 9 breit, $2^1/_2$ dick, die rechte 14 lang, 18 breit, $2^1/_2$ dick. Die Rindensubstanz, sowie auch die Marksubstanz sehr schmal; die Rindensubstanz graubraun, die Züge der geraden Harncanälchen grauweiss, trübe und verbreitert; grauweisses, trübes und schleimiges Sekret ergoss sich auf Druck über die Schnittfläche. Die Consistenz der Nieren war ziemlich mürbe.

In beiden Pleurasäcken befand sich insgesammt etwa ein Liter einer gelbröthlichen und trüben Flüssigkeit.

Die Lungenpleura war an einzelnen etwa markstückgrossen Stellen plattenförmig verdickt, weiss und undurchsichtig. Die Lungenoberfläche war

uneben, indem Erhebungen und Vertiefungen in unregelmässiger Weise mit einander abwechselten. Beide Lungen fühlten sich derbweich an, waren überall noch elastisch und lufthaltig, auf dem Durchschnitt dunkelroth, glänzend und feucht; blutige und schaumige Flüssigkeit ergoss sich auf Druck über die Schnittfläche und erfüllte auch die Bronchien und den unteren Theil der Trachea. Die Schleimhaut der Luftröhre war blass. Das um die Kranzgefässe des Herzens gelegene Fettgewebe war gelblich und schleimig, der Herzmuskel normal.

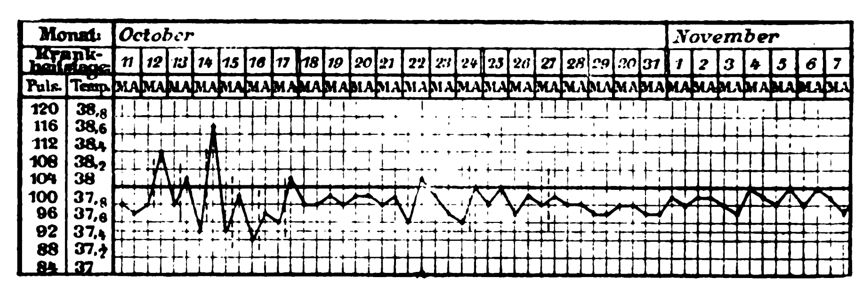


Fig. 1.

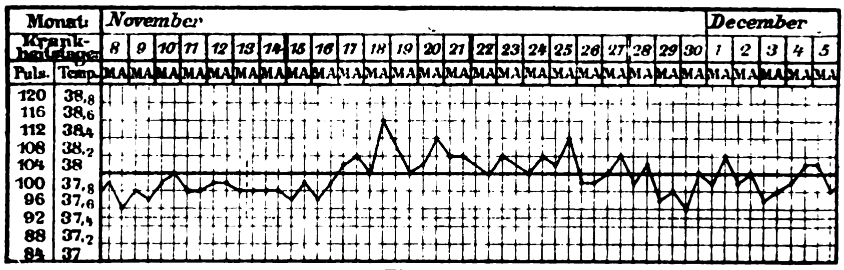


Fig. 2.

Fig. 3.

Anatomische Diagnose: Hypertrophie des Blind- und Hüftdarmes; Fäkalstase und Ruptur des Blinddarmes; Blut- und Futteraustritt in die Bauchhöhle: Entzündung des Grimmdarmes; Atrophie der Milz, Leber, Nieren u. s. w.; catarrh. Nierenentzündung und Lungenödem.

Mithin war das Pferd mit einer Verstopfung des Blinddarmes behaftet, welche Ruptur desselben und dadurch den Tod des Pferdes herbeigeführt hatte. (Vergl. Figg. 1—3.)

2. Brauner Wallach, ca. 18 Jahre alt.

Am 7. November, Nachmittags 4 Uhr, wurden dem Pferde hinter der linken Schulter 10 ^{ccm} einer 0·25 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Tetanus-Bacillencultur subcutan eingespritzt. An der Injectionsstelle entstand eine geringe Anschwellung. Morgens 37·7 ^{0}, Abends 37·4 ^{0} T.

Vom 8. bis 12. November wurden an dem Pferde keine Veränderungen beobachtet.

Am 13. November, Mittags 12 Uhr, wurden hinter der linken Schulter 15 ccm der 0·25 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur eingespritzt. Eine Anschwellung um die Injectionsstelle war zwar am nächsten Tage nicht nachzuweisen; dagegen stieg die Körpertemperatur bei dem Pferde an und erreichte am 18. November, Abends, die Höhe von 40·0°. Am 21. Novbr. war die Körpertemperatur wieder normal.

Am 22. November, Mittags 12 Uhr, wurde eine Injection von 20 ccm der 0·25 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur hinter der rechten Schulter gemacht. Um die Injectionsstelle bildete sich eine grosse, schmerzhafte Anschwellung, die aber schon am dritten Tage nach der Einspritzung wieder verschwunden war. Morgens 37·0°, Abends 37·4° T.

Am 23. und 24. November normales Verhalten des Pferdes.

Am 25. November, Nachmittags 3 Uhr, subcutane Injection von 30 ccm der 0·25 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur: leichte Anschwellung um die Impfstelle; Morgens 37·2°, Abends 37·4° T.

Am 26. und 27. November war das Pferd munter und bei guter Fresslust.

Am 28. November, Mittags 12 Uhr, wurden dem Pferde 17 ccm der 0·25 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan unter die Haut gespritzt. Keine Anschwellung. Morgens 37·5°, Abends 37·6° T.

Am 29. November erschien das Pferd gesund.

Am 30. November, Mittags 12 Uhr, wurden hinter der linken Schulter 2·5 ccm einer 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan injicirt. Keine Anschwellung. Morgens 37·6°, Abends 37·5° T.

Um den Wirkungswerth dieser Jodtrichloridcultur festzustellen, wurden einem Kaninchen (Nr. 1) 2·5 ccm derselben subcutan eingespritzt. Hiernach trat keine Temperatursteigerung ein, auch blieb das Kaninchen gesund. Das Blut des letzteren ist im Institute für Infectionskrankheiten auf seine immunisirenden Eigenschaften geprüft worden und verhielt sich der Werth derselben wie 1:40.

Am 1. und 2. December liessen sich an dem Pferde keine Veränderungen erkennen.

Am 3. December wurden 5 ccm der 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur hinter der Schulter subcutan injicirt. Keine Anschwellung. Morgens 37·4°, Abends 37·6° T.

Am 4. December war das Pferd gesund.

Am 5. December, Mittags 12 Uhr, kamen hinter der Schulter 10 ccm der 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur zur Injection. Keine Anschwellung. Morgens 37·4°, Abends 37·7° T.

Am 6. December gesundes Verhalten des Pferdes.

Am 7. December, Mittags 12 Uhr, subcutane Injection von 10 ccm der 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur. Morgens 37·5°, Abends 37·4° T.

Am 8. und 9. December wurden keine Krankheitserscheinungen wahrgenommen.

Am 10. December wurde ein Aderlass an der Vena jugul. des Pferdes gemacht und 200 ccm Blut abgelassen.

Die immunisirende Fähigkeit des Serums dieses Blutes ist im Institute für Infectionskrankheiten an Mäusen geprüft worden; dabei verhielt sich der Werth derselben wie 1:75.

Am 11. December wurden bei dem Wallach zum ersten Male 0·3 ccm virulenter Cultur subcutan eingespritzt. Morgens 37·6°, Abends 37·8° T.

Ferner wurde das Pferd am 13. December mit 1 ccm und am 16. December mit 1·5 ccm derselben virulenten Cultur subcutan inficirt. Temperatur: Morgens 37·5°, Abends 37·6°, bezw. Morgens 37·5°, Abends 37·7°.

Am 17. und 18. December waren an dem Pferde keine Abweichungen zu erkennen.

Um die immunisirenden Eigenschaften des aus dem Blute vom 10. December erhaltenen Serums zu ermitteln, wurde ein Kaninchen (Nr. 4) am 18. December mit 0·4 ccm einer neuen virulenten Cultur subcutan inficirt und gleich darauf mit 15 ccm Serum intraabdominell behandelt. Am zweiten Tage wurden die ersten tetanischen Erscheinungen an diesem Kaninchen bemerkt und deshalb nochmals 10 ccm Serum in die Bauchhöhle desselben eingespritzt. Da sich der Tetanus am dritten Tage bei dem Thiere noch mehr ausgebreitet hatte, so wurden ihm am selben Tage Vor- und Nachmittags noch je 10 ccm Serum in die Bauchhöhle gespritzt. Am vierten Tage wurden wiederum 10 ccm Serum in die Bauchhöhle gespritzt, weil ein Nachlassen der Krankheitserscheinungen bei dem Kaninchen nicht nachzuweisen war. Diese Behandlung wurde am fünften Tage zum letzten Male wiederholt. Das Kaninchen starb am 10. Tage nach der Infection an Tetanus.

Das Controlkaninchen erhielt am 18. December 0·4 ccm der neuen virulenten Cultur subcutan eingespritzt. Schon am anderen Tage war es an Tetanus erkrankt, der am 5. Tage nach der Infection den Tod des Thieres verursachte.

Dieser Versuch lehrt, dass die Serumbehandlung bei dem mit Tetanus inficirten Kaninchen Nr. 4 nur von geringer Wirkung war. Andererseits ergiebt sich aber auch aus dem Versuche, dass die Kaninchen eine Einspritzung von selbst sehr grossen Serummengen in die Bauchhöhle sehr gut ertragen. Das Körpergewicht der Kaninchen Nr. 4 und 6 betrug weniger als 1000 grm.

Ferner wurden am 18. December zwei Mäuse (Nr. 56 und 57) mit 0·001 ccm der virulenten Cultur, welche bei dem Pferde am 11. December zum ersten Male zur Anwendung gekommen war, subcutan inficirt und gleich hinterher Maus Nr. 56 mit 0·4 und Maus Nr. 57 mit 0·2 ccm Serum intraabdominell behandelt. Am 2. Tage nach der Infection zeigten sich bei Maus Nr. 56 leichte tetanische Erscheinungen, die auch noch am 4. Tage nachzuweisen waren, dann aber allmählich nachliessen. Auch bei Maus Nr. 57 trat am 2. Tage Tetanus ein, der jedoch am 3. Tage einen tödtlichen Ausgang nahm.

Die Controlmaus (Nr. 60), der am 18. Debemcer ebenfalls 0·001 ccm derselben virulenten Cultur eingespritzt wurden, erkrankte und starb am 2. Tage nach der Infection an Tetanus.

Mithin war die Infection der Mäuse eine sehr starke und verhielt sich der Werth der immunisirenden Eigenschaften des Serums mindestens wie 1 : 50.

Am 19. und 20. December zeigte sich das Pferd vollkommen gesund.

Zwei Mäusen (Nr. 63 und 64) wurden am 20. December je 0·0002 ccm, also der fünfte Theil von der am 18. December benutzten Menge der zuletzt genannten virulenten Cultur, eingespritzt und darauf beide Mäuse gleich hinterher mit 0·1 ccm Serum subcutan behandelt. Beide Mäuse blieben gesund; dagegen erkrankte die Controlmaus (Nr. 67), welche dieselbe Menge der virulenten Cultur subcutan erhalten hatte, am 2. Tage nach der Infection an Tetanus, der am 5. Tage tödtlich endete.

Mithin verhielt sich der immunisirende Werth des Serums bei schwacher Infection wie 1:200.

Am 21. December keine Abweichungen an dem Pferde.

Am 22. December wurden dem Pferde durch einen Aderlass an der Vena jugularis 200 grm Blut entnommen. Morgens 37·5°, Abends 37·5° T.

Am 23. December war das Pferd munter.

Am 24. December, Mittags 12 Uhr, wurden dem Pferde 3 ccm der zuletzt erwähnten virulenten Cultur subcutan eingespritzt. Mittags 37·5°, Abends 37·6° T.

Ferner wurde bei zwei Kaninchen (Nr. 7 und 9) je ein Holzsplitter von der Grösse eines halben Streichholzes, mit Tetanussporen behaftet, unter die Rückenhaut gebracht und Kaninchen Nr. 7 gleich hinterher mit 15 ccm Serum des am 22. December entnommenen Blutes subcutan behandelt. Hiernach bleiben beide Kaninchen gesund.

Es ist also durch das Einbringen von Splittern, an denen Tetanussporen hafteten, eine Infection bei Kaninchen nicht möglich gewesen.

Auch wurden fünf Mäusen (Nr. 74, 75, 78, 79 und 80) kleine Holzsplitter, an welchen Tetanussporen hafteten, unter die Haut gebracht und die Maus Nr. 74 mit 0·4 ccm Serum und Maus Nr. 75 mit 0·2 ccm Serum gleich hinterher subcutan behandelt. Das Ergebniss des Versuches war folgendes: die Mäuse Nr. 74 und 75 blieben gesund, dagegen erkrankten die übrigen, nicht mit Serum behandelten Mäuse am 2. Tage und gingen am 4. Tage nach der Infection an Tetanus zu Grunde.

Hiernach verhält sich der immunisirende Werth des Serums bei dieser Art der Infection wie 1:100.

Von jetzt ab wurde zu den subcutanen Einspritzungen eine neue virulente Cultur benutzt. Mit dieser Cultur waren bereits am 18. December zwei Kaninchen mit je 0·4 ccm inficirt worden und hiernach gestorben. Nunmehr wurde sie auch bei Mäusen geprüft. Bei zwei Mäusen (Nr. 81 u. 82) wurden am 24. December je 0·0001 ccm dieser virulenten Cultur unter die Haut gespritzt und gleich hinterher Nr. 81 mit 0·3 ccm Serum und Nr. 82 mit 0·1 ccm Serum subcutan behandelt.

Ferner wurden zwei Controlmäuse, Nr. 85 mit 0·0002 ccm und Nr. 86 mit 0·0001 ccm derselben virulenten Cultur inficirt. Ergebniss: Mäuse Nr. 81 und 82 blieben gesund, Maus Nr. 85 wurde am 4. Tage nach der Infection krank und starb am 5. Tage an Tetanus; Maus Nr. 86 erkrankte am 8. Tage und starb am 16. Tage an Tetanus.

Mithin verhielt sich der Immunisirungswerth des Serums wie 1:200.

Vom 25. December 1891 bis zum 2. Januar 1892 konnten an dem braunen Wallach keine auffallenden Erscheinungen wahrgenommen werden.

Am 3. Januar wurden dem Pferde durch einen Aderlass an der Vena jugularis etwa 200 grm Blut entnommen und ihm auch bald darauf 1 ccm der virulenten Cultur subcutan eingespritzt. Morgens 37·4°, Abends 37·5° T. Am 4. Januar: Pferd gesund.

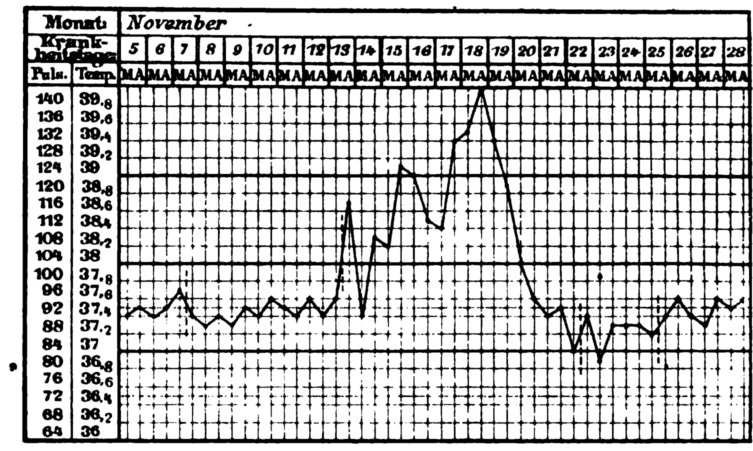


Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Um den immunisirenden Werth des Serums aus dem Blute vom 3. Januar festzustellen, wurden bei zwei Kaninchen (Nr. 14 und 15) je 0·75 ccm der virulenten Cultur subcutan eingespritzt und Kaninchen Nr. 14 gleich hinterher mit 30 ccm Serum des Blutes vom 3. Januar und Kaninchen Nr. 15 24 Stunden nach der Infection mit derselben Menge des Serums subcutan behandelt. Beide Kaninchen blieben gesund. Dagegen wurden bei dem

Controlkaninchen, dem man dieselbe Menge virulenter Cultur eingespritzt hatte, schon 24 Stunden später tetanische Erscheinungen beobachtet, die in den nächsten Tagen zunahmen, dann aber allmählich verschwanden.

Die Kaninchen Nr. 14, 15 und 16 hatten ein Körpergewicht von je über 1500 grm. Schon hierdurch ist es zu erklären, dass das Controlkaninchen trotz der Injection von 0·75 ccm nicht verendete, während das Kaninchen Nr. 6 (vgl. 18. December) schon nach einer Injection von 0·4 ccm starb. Hierzu kam aber, dass die Wirksamkeit der Cultur seit dem 18. December etwas abgenommen hatte.

Am 5. Januar. Das Pferd erschien gesund.

Auch bei Mäusen kam das Serum des zuletzt erwähnten Blutes zur Prüfung: Zwei Mäuse (Nr. 93 und 94) erhielten subcutan je 0·0006 ccm der virulenten Cultur und gleich hinterher wurde Maus Nr. 93 mit 0·3 ccm und Maus Nr. 94 mit 0·1 ccm Serum subcutan behandelt. Beide Mäuse blieben gesund. Zwei Controlmäuse (Nr. 101 und 102) aber, denen gleichfalls 0·0006 ccm derselben Cultur eingespritzt worden waren, erkrankten am dritten Tage und starben am vierten Tage nach der Infection an Tetanus.

Hiernach verhielt sich der Immunisirungswerth des Serums mindestens wie 1:200.

Am 6. bis 9. Januar zeigte das Pferd keine Störungen der Gesundheit.

Am 10. Januar wurden dem Pferde 3 ccm der virulenten Cultur subcutan eingespritzt. Morgens 37·5°, Abends 37·6° T. (Vergl. Figg. 4—6.)

3. Schimmelwallach, ca. 20 Jahre alt.

Am 13. November, Mittags 12 Uhr, wurden bei dem Pferde 25 ccm einer 0·25 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur hinter der linken Schulter unter die Haut gespritzt. Hiernach entwickelte sich eine geringe Anschwellung um die Injectionsstelle. Während aber die Temperatur des Körpers vor der Einspritzung 37·7° betrug, stieg sie nach derselben bis auf 38·9°. Am 14. November, Abends, wurde eine Temperatur von 39·7°, am 15. November, Abends, von 40·0°, am 16. November, Abends, von 40·0°, am 17. November, Abends, von 40·2° und am 18. November, Abends, von 40·3° bei dem Pferde festgestellt. Darauf trat ein Sinken der Körpertemperatur ein, sodass letztere am 22. November, Abends, wieder 37·9° betrug. Am 23. und 24. November war das Pferd völlig gesund.

Am 25. November wurde das Pferd mit 20 ccm einer 0·25 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur hinter der rechten Schulter subcutan inficirt. Handgrosse Anschwellung um die Injectionsstelle. Morgens 37·7°, Abends 37·7°. T.

Vom 26. bis 30. November verkleinerten sich die Anschwellungen und waren am zuletzt genannten Tage nicht mehr nachzuweisen.

Am 1. December erhielt das Pferd hinter der linken Schulter eine subcutane Injection von 0·5 ccm einer 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur. Morgens 37·9°, Abends 37·9° T.

Vom 2. bis 6. December erschien das Pferd ganz gesund.

Am 7. December wurden dem Pferde 5·0 ccm einer 0·175 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur unter die Haut gespritzt. Morgens 37·9°, Abends 38·2° T.

In der Zeit vom 10. bis 12. December waren an dem Pferde keine Krankheitserscheinungen nachzuweisen.

Am 13. December. Subcutane Injection von 10 ccm einer 0·175 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur. Morgens 37·8°, Abends 38·1° T.

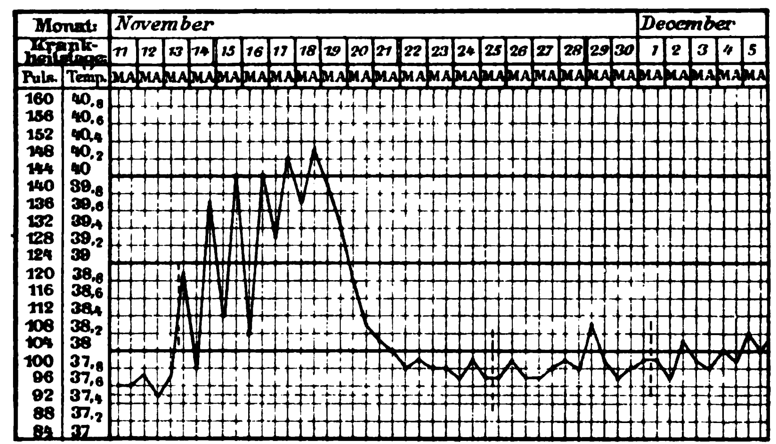


Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Am 14. und 15. December liess das Pferd ein normales Verhalten erkennen.

Am 16. December, Mittags 12 Uhr, wurden dem Pferde 0·5 ccm einer virulenten Cultur hinter der Schulter unter die Haut gespritzt. Morgens 37·5°, Abends 37·9° T.

Vom 17. December bis 2. Januar konnten an dem Pferde keine Krankheitserscheinungen beobachtet werden.

Am 3. Januar wurden dem Pferde durch einen Aderlass an der Vena jugularis 200 grm Blut entzogen.

Am 4. Januar war das Pferd gesund.

Am 5. Januar, Mittags 12 Uhr, fand eine subcutane Injection von 0·25 ccm einer neuen virulenten Cultur hinter der Schulter statt. (Mit dieser Cultur waren am 18. December zwei Kaninchen und zwar mit 0·4 ccm, und vom 24. December ab alle Mäuse inficirt worden. Siehe brauner Wallach.)

Um die immunisirenden Eigenschaften des aus dem Aderlassblute des Pferdes abgesetzten Serums zu prüfen, erhielten zwei Mäuse (Nr. 95 u. 96) je 0·0006 ccm der oben erwähnten virulenten Cultur subcutan eingespritzt und wurden gleich hinterher, Nr. 95 mit 0·6 ccm und Nr. 96 mit 0·3 ccm dieses Serums, subcutan behandelt. Zur Controle dienten die Mäuse Nr. 101 und 102, siehe brauner Wallach vom 5. Januar. Die Mäuse Nr. 95 und 96 blieben gesund, während die Controlmäuse am 4. Tage nach der Infection starben.

Mithin verhielten sich die immunisirenden Eigenschaften des eingespritzten Serums etwa wie 1:66.

Vom 6. bis 9. Januar war das Pferd munter.

Am 10. Januar, Mittags 12 Uhr, wurden dem Pferde 0·75 ccm der oben bezeichneten virulenten Cultur unter die Haut gespritzt. Morgens 37·7°, Abends 37·9° T.

Vom 11. bis 14. Januar waren an dem Pferde keine Krankheitserscheinungen nachzuweisen.

Am 14. Januar wurden Versuche mit verdünntem Serum (1 Theil Serum mit 5 Theilen [0·75 procentiger] Kochsalzlösung) ausgeführt, zwei Mäuse (Nr. 107 und 108) erhielten je 0·005 ccm der oben erwähnten virulenten Cultur und gleich hinterher wurden bei Maus Nr. 107 0·1 ccm (= 0·5 ccm Kochsalz) Serum und bei Nr. 108 0·04 ccm (= 0·2 ccm Kochsalz) Serum subcutan eingespritzt. Beide Mäuse blieben gesund. Die Controlmäuse aber starben (siehe brauner Wallach vom 14. Januar).

Am 15. Januar wurden dem Pferde 1·5 ccm virulenter Cultur subcutan eingespritzt. Morgens 37·7°, Abends 37·9° T. (Vergl. Figg. 7—9.)

4. Controlpferd. Schimmelstute, ca. 20 Jahre alt.

Am 16. December, Mittags 12 Uhr, wurden dem Pferde 0·5 ccm einer virulenten Cultur hinter der linken Schulter unter die Haut gespritzt. (Es ist dies dieselbe Cultur, die bei dem braunen Wallach in einer Menge von 0·5 ccm und bei dem Schimmelwallach in einer Menge von 0·5 ccm injicirt wurde, ohne Störungen der Gesundheit herbeizuführen). Morgens 37·9°, Abends 37·5° T.

Vom 17. bis 20. December wurden an dem Pferde keine Krankheitserscheinungen beobachtet.

Am 21. December, Morgens, hatte das Pferd sein Futter nicht ganz ausgefressen und machte gespannte Bewegungen mit den hinteren Gliedmassen. Der Schweif war etwas gehoben. Morgens 37·7°, Abends 37·8° T.

Am 22. und 23. December waren die genannten Erscheinungen recht auffallend.

Am 24. December konnte das Pferd das Maul nicht mehr öffnen. Kopf und Hals waren lang gestreckt und die vorderen und hinteren Extremitäten gespreizt (Sägebockstellung). Alle Muskeln waren tetanisch contrahirt, daher hart. Beim Aufheben des Kopfes trat die Nickhaut hervor. Morgens 37·4°, Abends 37·6° T.

Am 25. und 26. December wurden dieselben Krankheitserscheinungen wahrgenommen.

Am 27. December war das Pferd umgefallen und lag am Boden des Stalles. Morgens 37·7°, Abends 39·2° T.

Am 28. December, Morgens $6^1/_2$ Uhr, trat der Tod ein. Die Temperatur stieg kurze Zeit nach dem Tode bis auf 42·2°.

Zwei Mäuse, Nr. 87 und 88, wurden mit Herzblut des Pferdes und zwar Nr. 87 mit 1 ^{ccm} und Nr. 88 mit 0·5 ^{ccm} subcutan inficirt. Beide Mäuse zeigten zwei Tage später tetanische Erscheinungen und starben kurze Zeit darauf. Mithin konnten an dem Blute des gestorbenen Pferdes toxische Eigenschaften nachgewiesen werden.

Die Obduction des Pferdes ergab nachstehenden Befund.

Sehr mageres Thier. Unterhaut- und retroperitoneales Gewebe fettarm. Fast sämmtliche Lymphdrüsen, auch die mesenterialen, sind Sitz von Melanosarkomen. Rechterseits war an der Brust, hinter dem Schulterblatt nämlich. in der Gegend des äusseren Darmbeinwinkels und an der Aussenseite des Sprunggelenkes das Unterhautgewebe blutig infiltrirt. Die Bauchdecken waren eingefallen und besassen eine auffallend gelbe Farbe. Das Peritoneum glänzend und feucht, die Lage der Eingeweide normal, der Darm zum grossen Theile leer und contrahirt. Die grösseren Venen des Gekröses mit Blut ziemlich stark angefüllt. — In der vorderen Hälfte des Magens mehrere Gastruslarven. Die Schleimhaut des Magens besass in der Schlundpartie zahlreiche kleine Erosionen, am Rande kleine warzige Wucherungen und eine fast haselnussgrosse, auf der Oberfläche schwarzroth aussehende Warze. In der Drüsenabtheilung war die Schleimhaut geröthet und geschwollen und hatte in der Fundusdrüsenregion ein hügeliges Ansehen. Die Schleimhaut des Dünndarmes war im vordersten Drittel theils diffus schwarz oder grünschwarz gefärbt, theils fanden sich auf ihr parallel verlaufende schwarzgrüne Streifen. Im mittleren Drittel, wo auch merkliche Schwellung vorhanden, war die Schleimhaut diffus gelbroth, im hinteren blass. Der Inhalt des Dünndarmes bestand aus wässeriger und blutiger Flüssigkeit. Die Schleimhaut des Dickdarmes in der Nähe der Beckenflexur fleckig geröthet. — Die Milz nur wenig vergrössert. — Das Blut der hinteren Hohlvene halb geronnen, halb flüssig. Die Leber an den Rändern abgerundet, geschwollen. braunroth gefärbt, brüchig und sehr blutreich, die Centren der Acini braunroth, die Peripherie grau gefärbt. — Die Nieren etwas vergrössert, graubraun, brüchig, trübe, sehr blutreich, die Glomeruli als feine rothe Pünktchen der Rindensubstanz mit blossem Auge deutlich erkennbar. Die Züge der geraden Harncanälchen grauweiss, trübe und verbreitert. In's Nierenbecken ergoss sich auf Druck ein grauweisses, trübes und schleimiges Secret. — Beide Pleurasäcke enthielten zusammen etwa $^1/_2$ Liter einer gelbrothen. trüben Flüssigkeit. Nur an den Lungen besass die Pleura hier und da

kleine plattenartige Verdickungen, welche sie undurchsichtig machten. Im Uebrigen aber war die Pleura glänzend, glatt und durchscheinend. — Der obere Theil des mittleren Abschnittes und der hintere Theil des vordersten Lappens der linken Lunge fühlten sich derb an, ersterer war fleckig geröthet, letzterer diffus schwarzroth. Auf der Schnittfläche erschienen die genannten Theile trockener als ihre Umgebung und schwarzroth; blutige Flüssigkeit ergoss sich auf Druck über die Schnittfläche. Sonst waren beide Lungen derbweich, noch elastisch und lufthaltig, sehr blutreich; schaumig-blutige Flüssigkeit ergoss sich auf Druck über die Schnittfläche. Die vordere Hälfte des vorderen Lappens und der untere Rand der linken Lunge waren puffig aufgetrieben, im interlobulären Gewebe war viel Luft enthalten, welche sich in den genannten Gewebszügen, die unter der Pleura verbreitert erschienen, mit der Hand verschieben liess. Die Schleimhaut der Luftröhre war blass, die des Kehldeckels erschien ramificirt. Der Herzmuskel war vergrössert, graubraun, brüchig, trübe und trocken. Dieselbe Beschaffenheit zeigten Lenden- und Kruppenmuskeln. Das in den Herzkammern enthaltene Blut war theils geronnen, theils flüssig.

Anatomische Diagnose: Myocarditis et Myositis parenchymatosa; Gastritis glandularis; Enteritis haemorrhagica; Hepatitis parenchymatosa; Nephritis catarrhalis et parenchymatosa; Cyanose der Leber, Nieren und Lungen; Pneumonia fibrinosa (stad. haemorrhag.) sinistra; interlobuläres Emphysem, Oedema pulmonum.

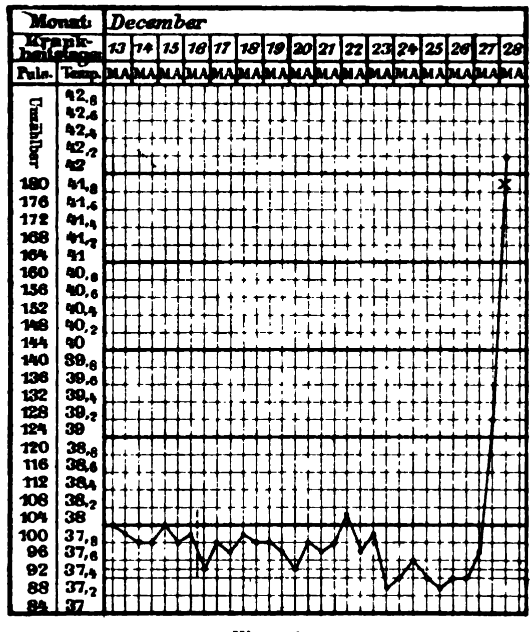


Fig. 10.

Die an dem Pferde festgestellte Lungenentzündung war erst in den letzten Tagen und dadurch entstanden, dass dasselbe aus dem Versuchsstalle in einen anderen gebracht werden musste. Erst in dem letzteren entwickelte sich die Lungenentzündung. Die Ueberführung in einen anderen Stall war aber nothwendig, weil die mit Tetanus behafteten Pferde schliesslich niederfallen und bei den Bewegungen mit ihren Füssen andere in dem Stalle befindliche Pferde leicht verletzen können. (Vergl. Fig. 10.)

Versuche bei Schafen.

1. Hammel, etwa $2^1/_2$ Jahre alt. Gewicht 43 Kilo.

Am 14. November, Mittags 12 Uhr, wurden 10 ccm einer 0·25 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur an der Rippenwand subcutan eingespritzt. Morgens 39·5°, Abends 39·4° T.

Vom 15. bis 17. November war der Hammel gesund.

Am 18. November, Mittags 12 Uhr, wurden 2 ccm einer 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur an der Rippenwand subcutan eingespritzt. Morgens 39·6°, Abends 39·8° T.

Vom 19. bis 21. November verhielt sich der Hammel munter.

Am 22. November, Mittags 12 Uhr, kamen 6 ccm der 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur zur Einspritzung. Morgens 39·4°, Abends 39·6° T.

Am 23. November waren am Hammel keine Krankheitserscheinungen nachzuweisen.

Am 24. November erhielt der Hammel eine subcutane Injection von 7 ccm der 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur. Morgens 39·2°, Abends 39·4° T.

Am 25. November Befinden normal.

Am 26. November, Mittags 12 Uhr, wurden 4 ccm einer frischen, aber etwas wirksameren 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan eingespritzt. Morgens 39·4°, Abends 39·5° T.

Am 27. und 28. November Hammel gesund.

Am 29. November, Mittags 12 Uhr, subcutane Injection von 10 ccm derselben 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur. Morgens 39·3° Abends 39·4° T.

Am 30. November waren keine Veränderungen am Hammel nachzuweisen.

Am 1. December, Mittags 12 Uhr, wurden 0·5 ccm virulenter Cultur dem Hammel subcutan eingespritzt. Morgens 39·4°. Abends 39·6° T.

Vom 2. bis 4. December hatte der Hammel ein gesundes Aussehen.

Am 5. December war die Körpertemperatur ohne äussere Veranlassung Morgens auf 40·1° gestiegen, aber Abends wieder normal.

Am 7. December, Mittags 12 Uhr, kamen 2 ccm und am 9. December, Mittags 12 Uhr, 4 ccm derselben virulenten Cultur zur Injection. Morgens 39·1°, Abends 39·3° T.

Am 10. December war der Hammel gesund.

Am 11. December wurde ein Aderlass an der Vena facialis gemacht und 100 grm Blut entnommen. Morgens 39·6°, Abends 39·2° T.

Die immunisirenden Eigenschaften dieses Blutes, welches im Institute für Infectionskrankheiten geprüft wurde, verhielten sich wie 1 : 30.

Am 12. December war der Hammel gesund und am 13. December, Mittags 12 Uhr, wurden ihm 8 ccm virulenter Cultur an der Rippenwand subcutan eingespritzt. Morgens 39·3°, Abends 39·3° T.

Am 14. und 15. December wurden keine Krankheitserscheinungen an dem Hammel beobachtet.

Am 16. December, Mittags 12 Uhr, wurden 8 ccm virulenter Cultur an

der Rippenwand subcutan eingespritzt (siehe brauner Wallach, Schimmelwallach und Controlpferd vom 16. December). Morgens 39·4°, Abends 39·6° T.

Am 17. und 18. December war der Hammel munter.

Um die immunisirenden Eigenschaften des aus dem Blute vom 11. December erhaltenen Serums zu ermitteln, wurden einem Kaninchen (Nr. 5) 0·4 ccm einer neuen virulenten Cultur subcutan eingespritzt, das Kaninchen gleich darauf mit 15 ccm des oben erwähnten Serums intraabdominell behandelt. Am 2. Tage nach der Infection traten bei diesem Thiere die ersten tetanischen Erscheinungen und am 4. Tage der Tod ein. Es starb also fast gleichzeitig mit dem in derselben Weise inficirten Controlthiere (siehe brauner Wallach vom 18. December).

Ferner wurden am 18. December zwei Mäuse Nr. 58 u. 59 mit 0·001 ccm der virulenten Cultur, welche bei dem Hammel zum ersten Male am 1. December angewandt worden war, subcutan inficirt und gleich hinterher Maus Nr. 58 mit 0·4 ccm und Maus Nr. 59 mit 0·2 ccm Serum intraabdominell behandelt. Maus Nr. 58 erkrankte am 2. Tage nach der Infection an Tetanus, der noch am 15. Januar d. J. in geringem Grade fortbesteht. Nr. 59 erkrankte am 2. Tage und starb am 4. Tage an Tetanus.

Eine Controlmaus (Nr. 61), der gleichfalls am 18. December 0·001 ccm derselben virulenten Cultur eingespritzt wurden, erkrankte am 1. Tage an Tetanus und starb in der Nacht vom 2. zum 3. Tage.

Mithin verhielten sich die immunisirenden Eigenschaften des Blutes etwa wie 1:40.

Am 19. und 20. December war der Hammel gesund.

Zwei Mäusen (Nr. 65 und 66) wurden am 20. December je 0·0002 ccm, also der fünfte Theil von der am 18. December benutzten Menge der zuletzt genannten virulenten Cultur eingespritzt und gleich darauf beide Mäuse mit 0·1 ccm Serum subcutan behandelt. Beide Mäuse blieben gesund. Dagegen erkrankte die Controlmaus Nr. 68, welche dieselbe Menge der virulenten Cultur subcutan erhalten hatte, am 2. Tage nach der Infection am Tetanus und starb am 4. Tage.

Am 21. December zeigte der Hammel ein gesundes Verhalten.

Am 22. December wurden dem Hammel aus der Vena facialis 100 grm Blut abgenommen. Morgens und Abends 39·5°. T.

Am 23. December hatte der Hammel ein gesundes Aussehen.

Am 24. December, Mittags 12 Uhr, wurde der Hammel mit 2 ccm der zuletzt erwähnten virulenten Cultur subcutan inficirt. Morgens 39·4°, Abends 39·7° T.

Ferner wurde bei den Kaninchen Nr. 8 und 10 je ein mit Tetanussporen inficirter Holzsplitter von der halben Grösse eines Streichholzes unter die Haut des Rückens gebracht, und Kaninchen Nr. 8 gleich hinterher mit 15 ccm Serum subcutan behandelt. Kaninchen Nr. 10 diente zur Controle. Beide Thiere blieben gesund.

Auch dieser Versuch lehrt (vgl. brauner Wallach vom 24. December), dass durch das Einbringen von Splittern, an denen Tetanussporen haften, eine Infection bei Kaninchen nicht gelingt.

Auch wurden zwei Mäuse (Nr. 76 und 77) mit kleinen Holzsplittern, an welchen Sporen hafteten, subcutan inficirt und gleich hinterher Maus

Nr. 76 mit 0·4 und Nr. 77 mit 0·2 ccm Serum subcutan behandelt. Hiernach zeigte Maus Nr. 76 am 5. Tage nach der Infection tetanische Erscheinungen, welche bis zum 9. Tage an Heftigkeit zunahmen, dann aber allmählich aufhörten. Maus Nr. 77 war am 6. Tage nach der Infection tetanisch erkrankt und starb am 10. Tage.

Als Controlmäuse dürften die unter Nr. 78, 79 und 80 bezeichneten anzusehen sein (siehe brauner Wallach vom 24. December).

Der immunisirende Werth des Serums konnte nach diesem Versuche auf 1:40 geschätzt werden.

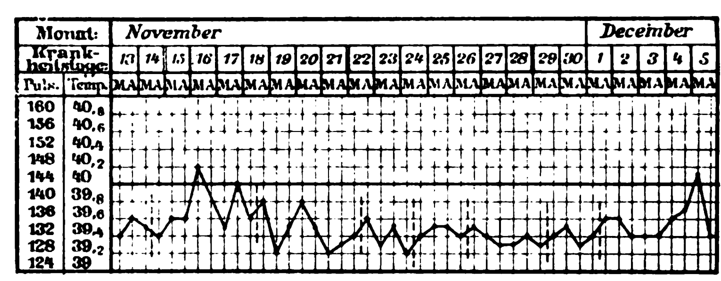


Fig. 11.

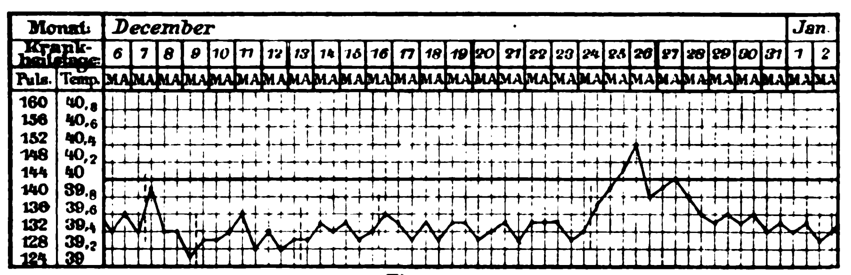


Fig. 12.

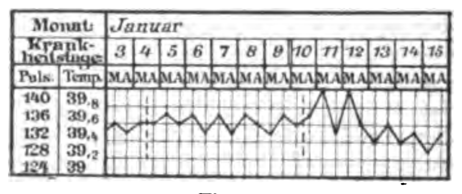


Fig. 13.

Zu den weiteren Versuchen wurde die virulente Tetanusbacillencultur verwendet, mit welcher bereits am 18. December ein Kaninchen inficirt worden war. Von dieser Cultur erhielten am 24. December zwei Mäuse (Nr. 83 und 84) je 0·0001 ccm subcutan und gleich hinterher Nr. 83 0·3 ccm und Nr. 84 0·1 ccm Serum. Zur Controle dienten die beim braunen Wallach mit Nr. 85 und 86 bezeichneten Mäuse.

Maus Nr. 83 erkrankte 15 Tage nach der Infection und starb am 16. Tage an Tetanus. Nr. 84 erkrankte am 14. Tage und starb am 15. Tage an Tetanus.

Mithin war der immunisirende Werth des Serums bei der Infection mit einer sehr virulenten Cultur gering.

Vom 25. December bis zum 3. Januar zeigte der Hammel keine Störungen der Gesundheit.

Am 4. Januar wurde ein Aderlass an der Vena facialis gemacht und 100 ccm Blut entzogen.

Ferner wurden 3 ccm der virulenten Bacillencultur subcutan eingespritzt. Morgens 39·6°, Abends 39·6° T.

Am 5. Januar Hammel gesund.

Um die immunisirenden Eigenschaften des aus dem Blute vom 4. Januar gesammelten Serums zu ermitteln, wurden zwei Mäuse (Nr. 97 und 98) mit je 0·0006 ccm der virulenten Cultur inficirt. Darauf wurde die Maus Nr. 97 mit 0·3 ccm und die Maus Nr. 98 mit 0·1 ccm Serum subcutan behandelt. Beide Mäuse blieben gesund. Controlmäuse: siehe brauner Wallach vom 5. Januar.

Folglich verhält sich der immunisirende Werth des Serums wie 1:200.

Vom 6. bis 9. Januar konnten am Hammel keine Veränderungen bemerkt werden.

Am 10. Januar wurde der Hammel mit 9 ccm virulenter Cultur subcutan inficirt. Morgens 39·6°, Abends 39·7° T.

Vom 11. bis 13. Januar hatte der Hammel rege Fresslust und ein munteres Aussehen.

Am 14. Januar wurden zwei Mäuse mit virulentem Serum (1 Theil Serum und 10 Theile [0·75 Procent] Kochsalzlösung) behandelt.

Die Mäuse Nr. 109 und 110 wurden mit je 0·005 ccm der virulenten Cultur inficirt und gleich hinterher Maus Nr. 109 mit 0·05 ccm (= 0·5 ccm Kochsalz) Serum und Maus Nr. 110 mit 0·02 ccm (= 0·2 ccm Kochsalz) Serum subcutan behandelt. Controlmäuse: siehe brauner Wallach vom 14. Januar.

Maus Nr. 109 blieb gesund, dagegen erkrankte und starb Maus Nr. 110 am 3. Tage nach der Infection.

Hiernach verhalten sich die immunisirenden Eigenschaften des Serums mindestens wie 1:400.

Am 15. Januar war der Hammel gesund. (Vergl. Figg. 11—13.)

2. Schaf, ca. 1 Jahr alt. Gewicht 27 Kilo.

Am 14. November, Mittags 12 Uhr, wurden dem Schafe 20 ccm einer 0·25 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Tetanusbacillencultur subcutan eingespritzt. Morgens 40·1°, Abends 40·0° T.

Vom 15. bis 19. November war das Schaf gesund.

Am 20. November wurden dem Schafe 4 ccm einer 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur subcutan eingespritzt. Morgens 39·6°, Abends 39·8° T.

Vom 21. bis 27. November waren an dem Schafe keine Krankheitserscheinungen wahrzunehmen.

Am 28. November, Mittags 12 Uhr, wurde 1 ccm einer frischen 0·125 Proc. Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur unter die Haut gespritzt. Morgens 39·8°, Abends 40·3° T.

Vom 29. bis 30. November liessen sich keine Veränderungen an dem Schafe nachweisen.

Am 1. December, Mittags 12 Uhr, subcutane Injection von 4 ^{ccm} der zuletzt genannten 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur. Morgens 39·6°, Abends 39·7° T.

Vom 2. bis 4. December normales Verhalten des Schafes.

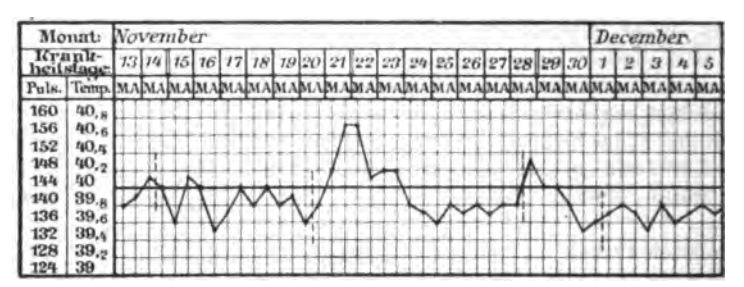


Fig. 14.

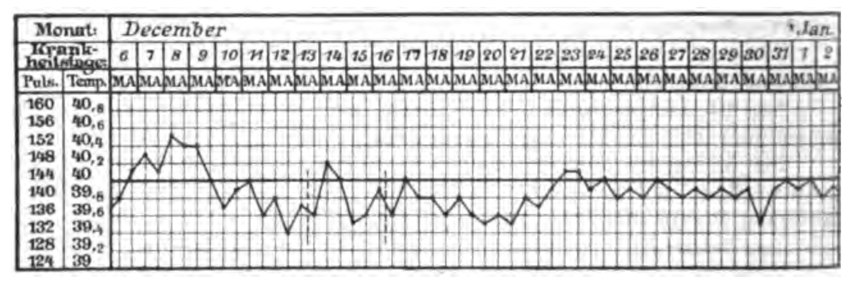


Fig. 15.

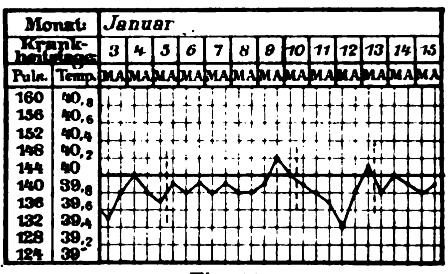


Fig. 16.

Am 5. December, Mittags 12 Uhr, wurden 8 ^{ccm} der 0·125 Procent Jodtrichlorid enthaltenden Bacillencultur an der Rippenwand unter die Haut gespritzt. Morgens 39·8°, Abends 39·7° T.

In der Zeit vom 6. bis 9. December liess sich eine Temperatursteigerung bei dem Schafe nachweisen, deren Ursache nicht ermittelt werden konnte. Sie stieg am 8. December bis auf 40·5°.

Vom 10. bis 12. December erschien das Schaf gesund.

Am 13. December wurden dem Schafe 0·5 ccm virulenter Cultur unter die Haut gespritzt. Morgens 39·7°, Abends 39·6° T.

Am 14. und 15. December wurden an dem Schafe keine Krankheitserscheinungen beobachtet.

Am 16. December, Mittags 12 Uhr, subcutane Infection mit 1 ccm virulenter Cultur. Morgens 39·9°, Abends 39·6° T.

Vom 17. December bis 3. Januar wurde keine Gesundheitsstörung an dem Schafe beobachtet.

Am 4. Januar wurden aus der Vena facialis 100 grm Blut abgelassen.

Am 5. Januar wurden 0·5 ccm der virulenten Cultur, mit welcher am 18. December Kaninchen inficirt worden waren, unter die Haut des Schafes gespritzt. Morgens 39·7°, Abends 39·9° T.

Ferner wurden zur Feststellung der immunisirenden Eigenschaften des aus dem Blute vom 4. Januar gewonnenen Serums zwei Mäuse (Nr. 99 und 100) mit 0·0006 ccm der zuletzt genannten Cultur inficirt und gleich darauf Maus Nr. 99 mit 0·6 ccm und Maus Nr. 100 mit 0·3 ccm Serum subcutan behandelt. Beide Mäuse blieben gesund. Als Controlmäuse dürften die beim braunen Wallach unter Nr. 101 und 102 bezeichneten anzusehen sein.

Hiernach verhalten sich die immunisirenden Eigenschaften des Serums wie 1:66.

Vom 6. bis 9. Januar war das Schaf munter.

Am 10. Januar wurden dem Schafe 1·5 ccm der virulenten Cultur unter die Haut gespritzt. Morgens 40·0°, Abends 39·9° T.

Am 11. und 12. Januar keine Abweichungen an dem Schafe.

Am 13. Januar, Mittags 12 Uhr, Infection mit 3 ccm einer virulenten Cultur. Morgens 40·1°, Abends 39·8° T.

Am 14. Januar wurde verdünntes Serum des Schafes (1 Theil Serum und 5 Theile [0·75 Procent] Kochsalzlösung) zu Immunisirungszwecken verwandt. Es wurden zwei Mäuse (Nr. 111 und 112) mit 0·005 ccm der virulenten Cultur subcutan geimpft und gleich hinterher Maus Nr. 111 mit 0·1 ccm (= 0·5 ccm Kochsalz) Serum und Maus Nr. 112 mit 0·04 ccm (= 0·2 ccm Kochsalz) Serum subcutan behandelt. Controlmäuse: siehe braunen Wallach vom 14. Januar.

Maus Nr. 111 erkrankte am 3. Tage und starb am 5. Tage nach der Infection, und Maus Nr. 112 zeigte am 3. Tage die ersten tetanischen Erscheinungen und ging am 4. Tage nach der Infection an Tetanus ein.

Demnach waren im Blute noch keine immunisirenden Eigenschaften nachzuweisen.

Am 15. Januar war das Schaf gesund. (Vergl. Figg. 14—16.)

1a. Controlschaf, ca. 3 Jahre alt. Gewicht 43 Kilo.

Am 16. December, Mittags 12 Uhr, wurden dem Schafe 4 ccm virulenter Cultur unter die Haut gespritzt (Hammel Nr. 1, von gleichem Alter, erhielt zu derselben Zeit 8 ccm der Cultur). Morgens 39·4°, Abends 39·8° T.

Am 17. December war bei dem Schafe eine geringe Temperatursteigerung nachzuweisen. Morgens 39·8°, Abends 40·1° T.

Am 18. December hatte das Thier einen steifen Gang, der sich namentlich an den hinteren Extremitäten erkennen liess. Morgens 39·6°, Abends 40·1° T.

Am 19. December war der steife Gang sehr auffällig. Morgens 39·4°, Abends 39·2° T.

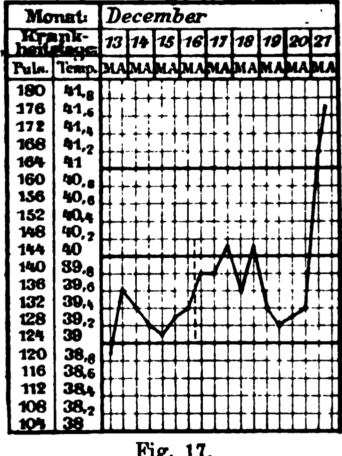


Fig. 17.

Am 20. December zeigten sich ausser dem steifen Gange geringer Trismus und deshalb auch erschwertes Kauen und Schlucken, Tympanitis und Hervortreten der Nickhaut beim Aufheben des Kopfes. Morgens 39·3°, Abends 39·4° T.

Am 21. December lag das Schaf und streckte dabei die Hinterfüsse steif nach hinten; der Hals war gestreckt und nach der rechten Seite etwas gekrümmt; Athem beschleunigt und hochgradige Tympanitis. Tod: Mittags 12 Uhr. Körpertemperatur: Morgens 39·4°, kurze Zeit vor dem Tode 41·2°, kurze Zeit nach dem Tode 41·7°, dann allmähliches Sinken.

Bei der Obduction des Schafes wurden keine bemerkenswerthen Abweichungen ermittelt. Eine Maus (Nr. 71), welche mit 0·5 ^{ccm} Blut des Schafes subcutan inficirt worden war, starb am folgenden Tage unter Erscheinungen des Tetanus. (Vergl. Fig. 17.)

2a. Controlschaf, ca. 9 Monate alt. Gewicht 22 Kilo.

Am 16. December wurde dem Schafe 1 ^{ccm} einer virulenten Cultur unter die Haut gespritzt (Schaf Nr. 2, welches nur wenig älter und schwerer war, erhielt dieselbe Menge Cultur). Morgens 39·5°, Abends 41·0° T.

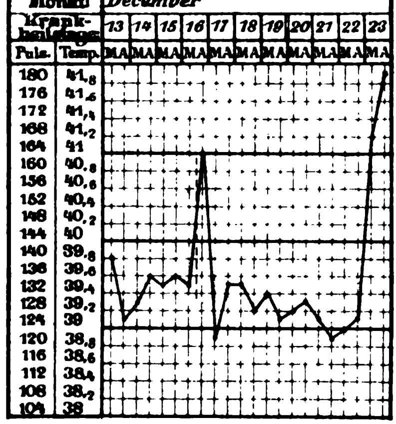


Fig. 18.

Vom 17. bis 19. December waren an dem Thiere keine Störungen der Gesundheit nachzuweisen.

Am 20. December machte das Thier steife Bewegungen, namentlich mit dem Hintertheile.

Am 21. December wurden die Extremitäten in gestreckter Stellung fortbewegt, gleichzeitig bestand Trismus, der das Kaugeschäft störte, das Maul war mit schaumigem Speichel angefüllt, auch war Tympanitis nachzuweisen. Morgens 39·3°, Abds. 39·1° T.

Am 22. December stand das Thier, wie ein Sägebock, mit gespreizten Vorder- und Hinterbeinen im Stalle. Aus dem Maule floss schaumiger

Speichel, und die Nickhaut trat beim Aufheben des Kopfes stark hervor. Morgens 39·0°, Abends 39·1° T.

Am 23. December, Morgens 7 Uhr, lag das Thier am Boden des Stalles und starb bald darauf. Temperatur kurze Zeit vor dem Tode 41·2°, kurze Zeit nach dem Tode 41·9°, dann allmähliches Sinken.

Bei der Obduction des Schafes wurde nichts Auffallendes nachgewiesen.

Zwei Mäuse (Nr. 72 und 73) wurden mit Blut des Schafes und zwar Nr. 72 mit 1 ccm und Nr. 73 mit 0·5 ccm subcutan inficirt. Nr. 72 starb am folgenden Tage und Nr. 73 am 3. Tage nach der Infection am Tetanus. (Vergl. Fig. 18.)

Schlussbemerkung.

I. Durch die vorstehenden Versuche ist dargethan:

1. Dass Pferde eine hohe, Schafe dagegen eine geringe Empfänglichkeit für eine Infection durch die Tetanusbacillen besitzen.

2. Dass Pferde und Schafe durch das von Behring ermittelte Verfahren nicht nur gegen die Infection mit lebenden Tetanusbacillen, sondern auch gegen die schädlichen Wirkungen derjenigen giftigen Substanzen geschützt werden können, welche von den Tetanusbacillen in Culturen und im Thierkörper gebildet werden.

3. Dass die Widerstandsfähigkeit der immun gemachten Pferde und Schafe gegen lebende Tetanusbacillen und gegen das specifische Tetanusgift bei fortgesetzten subcutanen Infectionen mit immer stärker wirkenden Culturen oder mit allmählich ansteigenden Mengen derselben wächst und dass das Blut dieser Thiere immunisirende Eigenschaften erwirbt, welche sich in dem Maasse steigern, wie die Widerstandsfähigkeit zunimmt.

4. Dass die Incubationsperiode des Tetanus bei Pferden 4 bis 5 Tage und bei Schafen 2 bis 4 Tage beträgt.

II. Dagegen reichen die Ergebnisse der Versuche für ein Urtheil über die Heilwirkung des Blutes immun gemachter Thiere noch nicht aus.

Welche Bedeutung hat der Raumwinkel ($w. \sin \alpha$) als Maass für die Helligkeit eines Platzes in einem Lehrraume?

Von

E. Gillert,
städtischem Lehrer in Berlin.

Licht und Luft sind zur körperlichen und indirect auch zur geistigen Entwickelung der Jugend unbedingt nöthig. Es ist ein Verdienst der neueren Zeit, diese Wahrheit nicht allein erkannt, sondern sie auch beim Bau von Schulhäusern praktisch verwerthet zu haben. Dass eine bestimmte Menge Licht zum deutlichen Sehen nothwendig ist, wusste man schon lange, aber man vermochte dieselbe weder durch eine Lichteinheit zu messen, noch konnte man angeben, unter welchen Bedingungen dem Arbeitsplatze eines Schülers dieselbe in der Zeit der üblichen Schulstunden zu Theil wird. Letzteres weiss man auch jetzt noch nicht sicher.

Früher glaubte man einfach, dass, wenn auf jeden Schülerplatz eine bestimmte Anzahl Quadratcentimeter Glasfläche der Fenster des Classenzimmers kämen, derselbe auch eine gute Beleuchtung empfangen müsse. Indem man aber der Beleuchtungsfrage ernstlich näher trat, sah man den Irrthum ein [1] und die Ansicht, dass durch ein bestimmtes Verhältniss der Glasoberfläche zur Fussbodenfläche ein Maass für die Beleuchtung eines Lehrraumes gegeben sei, wurde bis in die Gegenwart die allgemein herrschende,[2] trotzdem die medicinische Sachverständigen-Commission in dem

---

[1] Buchner, Zur Schulgesundheitspflege. *Niederrheinisches Correspondenzblatt.* 1878.

[2] Sanitätsrath Dr. Fizia, Die Schulgesundheitspflege in dem politischen Bezirke Teschen. *Zeitschrift für Schulgesundheitspflege.* Jahrg. 1891. S. 483; ferner: Entwurf von Bestimmungen für den Bau und die Einrichtung von Gebäuden für öffentliche Volks- und Bürgerschulen, bearbeitet vom österreichischen Ingenieur- und Architektenverein in Wien. *Zeitschrift für Schulgesundheitspflege.* 1891. S. 101.

Gutachten über das Elementar-Schulwesen Elsass-Lothringens auf Seite 95 und auch Professor Dr. Cohn-Breslau in seiner Abhandlung „Tageslicht-Messungen in Schulen“[1] die Mangelhaftigkeit desselben bewiesen haben.

Inzwischen sind Prof. Dr. Cohn und andere Autoren zu der Ansicht gekommen, dass das jeden Platz beleuchtende Himmelsstück der Raumwinkel ($w. \sin \alpha$) des Platzes auch ein Maass für die Helligkeit desselben sei. Der Raumwinkel eines Platzes versorgt denselben mit directem Himmelslicht, ist also eine Lichtquelle desselben. Gewöhnlich empfängt jeder Platz noch ein anderes reflectirtes Licht, nämlich von Erdgegenständen, z. B. von Gebäuden, den Wänden und Geräthen des Zimmers, wodurch letztere gleichfalls zu Lichtquellen für den Platz werden. Plätze ohne Raumwinkel können nur reflectirtes Licht dieser Art empfangen, und wenn im Folgenden von reflectirtem Lichte gesprochen wird, so soll damit immer letzteres gemeint sein. Die Gesammthelligkeit eines Platzes setzt sich also in der Regel aus directem Himmelslicht und reflectirtem Lichte zusammen und wird mit dem Weber'schen Photometer nur als eine Grösse ermittelt. Ein Vergleich zwischen der photometrisch ermittelten Helligkeit eines Platzes und seinem Raumwinkel hat darum nur dann einen Werth, wenn der Raumwinkel auf die Menge des in der Gesammthelligkeit enthaltenen directen Himmelslichtes allein bezogen wird. Dieser Vergleich ist ohne besondere Vorkehrungen bei den Untersuchungen nicht durchführbar, wohl aber ein solcher zwischen der Gesammthelligkeit und dem Raumwinkel, welcher aber nicht allein falsch ist, sondern auch zu irrthümlichen Vorstellungen Veranlassung geben muss. Man kann bei diesem Vergleich zu den Ansichten kommen:

1. dass ein Platz mit einem Raumwinkel von Null Grad immer ungenügend beleuchtet sein müsse, indem man den Einfluss des reflectirten Lichtes unterschätzt, und

2. dass die Helligkeit zweier Plätze im Verhältniss ihrer Raumwinkel stehen müsse.

Dass Plätze mit einem Raumwinkel von 0 bis < 1 Grad durch von Aussen eindringendes reflectirtes Licht bis zu einer Helligkeit von über 25 Normalkerzen beleuchtet werden können, habe ich in einer früheren Arbeit[2] schon gezeigt und folgende Zusammenstellung lehrt, dass die Helligkeit zweier Plätze eines Zimmers nicht allein vom Raumwinkel, sondern auch von dem Einfluss anderer Factoren abhängig zu sein scheint.

---

[1] Abgedruckt in Boerner's *Deutscher Medicinischer Wochenschrift.*

[2] „Tageslichtmessungen in der 69. Gemeindeschule in Berlin“, abgedruckt in der *Zeitschrift für Schulgesundheitspflege.* Jahrg. 1891. S. 152.

Bezeichnung der Schule	Lage des Zimmers	Tag u. Stunde der Untersuchung	Entfernung vom Fenster Platz a	Entfernung vom Fenster Nr. b	Grösse ihrer Raumwinkel (w. sin α) Platz a	Grösse ihrer Raumwinkel (w. sin α) Nr. b	Zahl der Normalkerzen Platz a	Zahl der Normalkerzen Nr. b	Verhältniss ihrer Raumwinkel (w.sinα) $a:b$	Verhältniss ihrer Helligkeit $a:b$	Bemerkungen
			m	m	Grad	Grad					
69. Gemeindeschule. Kleine Frankfurter-Strasse 6.	Ergeschoss Westen	11./8. 89. 7—8	6·6	3·6	0	50·33	11·66	42·06	0:50·33	1: 3·61	Diese Zimmer empfangen reflect. Licht von Nachbargebäuden.
	I. Stockwerk Westen	1./9. 89. 7—8	7·2	4·00	1·908	95·20	12·17	31·08	1:49·90	1: 2·55	
34. Gemeindeschule. Langestrasse 76.	I. Stockwerk Norden	10./11. 89. 8—9	2·85	1·00	0	74·41	2·77	16·00	0:74·41	1: 5·78	Dieses Zimmer empfängt reflectirt. Licht von Nachbargebäuden.
		2./2. 90. 8—9	2·85	1·00	0	16·29	2·32	8·67	0:16·29	1: 3·74	
	Erdgeschoss Osten	1./12. 89. 8—9	5·00	1·10	26	632	1·36	14·04	1:24·31	1:10·32	Dieses Zimmer empfängt kein refl. Licht.
		19./1. 90. 8—9	5·00	1·10	28·9	167	4·18	15·93	1: 5·78	1: 3·81	
172. und 185. Gemeindeschule. Bremerstrasse 13/17.	Erdgeschoss Norden	13./11. 90. 8—9	5·00	0·90	88	418	6·92	18·31	1: 4·75	1: 2·72	Ohne reflectirtes Licht. Schulgebäude liegt ganz frei.
		13./11. 90. 8—9	5·00	0·90	88	558	6·92	27·68	1: 6·34	1: 4·00	
34. Gemeindeschule. Langestrasse 76.	I. Stockwerk Süden	5./11. 89. 12—1	2·00	1·00	59	245	46·00	397	1: 4·15	1: 8·68	Kein reflect. Licht.
	I. Stockwerk Norden	25./11. 89. 12—1	2·85	1·00	0	58·11	11·84	62·98	0:58·11	1: 5·32	Reflectirtes Licht.
	II. Stockwerk Westen	5./5. 90. 11—12	4·60	2·20	88	344	23·89	126	1: 3·91	1: 5·29	Kein reflect. Licht.
	II. Stockwerk Osten	5. 5. 90. 11—12	5·00	1·00	56·3	848	36·93	893	1:15·06	1:24·18	
172. und 185. Gemeindeschule. Bremerstrasse 13/17.	Erdgeschoss Norden	11./9. 90. 11—12	5·00	0·90	88	418	48·4	434	1: 4·75	1: 8·97	Kein reflect. Licht.
		14./9. 90. 11—12	5·00	0·90	88	558	44·6	516	1: 6·34	1:11·57	

Für die Beurtheilung der in der Zusammenstellung angeführten Thatsachen sei bemerkt, dass die Plätze, deren Raumwinkel und Lichtstärke verglichen werden, stets einem Zimmer angehören, und dass die verglichenen Helligkeiten in derselben Stunde und an demselben Tage ermittelt worden sind. Die Untersuchungen sind mit den Instrumenten von Professor Dr. Weber vorgenommen worden.

In folgender Tabelle habe ich in jeder Zeile eine Reihe von Beobachtungen zusammengefasst und die Durchschnitte berechnet.

Bezeichnung der Schule	Lage des Zimmers	Entfernung vom Fenster		Grösse ihrer Raumwinkel (*w.* sin α)		Verhältniss ihrer			Bemerkungen
		Platz a	Nr. b	Platz a	Nr. b	Raumwinkel (*w.* sin α) $a:b$	Helligkeit Früh erste Unterrichtsstund. $a:b$	Helligkeit Mittags letzt. Unterrichtsstund. $a:b$	
		m	m	Grad	Grad				
172. und 185. Gemeindeschule, Bremerstrasse 13/17.	Erdgeschoss, Norden	5·00	2·60	88	303	1:3·443	1:1·923	1:6·677	Kein reflectirtes Licht. Schulgebäude liegt frei.
		5·00	2·60	88	325	1:3·693	1:2·564	1:4·476	
		5·00	2·60	102	325	1:3·186	1:2·501	1:3·525	
		5·00	0·90	102	418	1:4·098	1:3·377	1:4·276	

In der ersten Unterrichtsstunde ist das Verhältniss der Helligkeit zweier Plätze mit verschiedener Entfernung vom Fenster grösser als das ihrer Raumwinkel, in der letzten ist es in der Regel umgekehrt. Der Platz mit kleinerem Raumwinkel hat in den angeführten Beispielen auch eine grössere Entfernung vom Fenster als der andere mit grösserem Raumwinkel, woraus folgt, dass in der ersten Unterrichtsstunde die an den Fenstern gelegenen Plätze verhältnissmässig geringer beleuchtet sind als die andern, und jeder Platz mit grösserer Entfernung vom Fenster scheint verhältnissmässig stärker beleuchtet zu werden als ein demselben näher gelegener, während Mittags nur ausnahmsweise das Gegentheil nicht eintritt.

Wenn solche Erscheinungen in Classenzimmern eintreten, die nur directes Himmelslicht empfangen, müssen die in ihrer Grösse constant bleibenden Raumwinkel zweier Plätze in der ersten und letzten Schulstunde (Mittags) verschiedene Werthe in ihrer Leuchtkraft annehmen.

Bevor ich auf diese merkwürdige Thatsache näher eingehe, sei noch Einiges über die Lage der Raumwinkel von Plätzen mit verschiedener Entfernung vom Fenster hervorgehoben. Die Raumwinkel der Fernplätze (Plätze mit dem grössten Abstande vom Fenster) liegen am Horizont. Fernplätze empfangen also nur directes Himmelslicht von den in der Nähe des Horizontes gelegenen Quadratgraden. Diese und noch höher gelegene Quadratgrade sind Lichtquellen für die in der Mitte eines Classenzimmers gelegenen Plätze und für Fensterplätze kommen ausserdem noch höher gelegene Quadratgrade hinzu. Bei constanter Albedo leuchtet eine

ebene Fläche um so intensiver, je geringer ihre Entfernung von der Lichtquelle ist und je weniger die Richtung der auf sie fallenden Strahlen von der senkrechten abweicht.

Wenn die Sonne auf- oder untergeht, wird ein Theil des Himmelsgewölbes stärker beleuchtet als der andere, gewöhnlich grössere, aber jener schliesst fast den ganzen Horizont in sich ein. Diese Erscheinung ist eine Folge des Sonnenstandes. Ausserdem werden die der im Horizont stehenden Sonne gegenüberliegenden Quadratgrade von Strahlen getroffen, welche durch die untersten Luftschichten, wenig verschiedene Mittel, fast ungebrochen hindurchgegangen und darum jene Quadratgrade in senkrechter Richtung treffen müssen. Auf diese Weise werden die am Horizont liegenden Quadratgrade in intensive Lichtquellen verwandelt. Hoch über dem Horizont liegende Quadratgrade werden in derselben Zeit weniger bestrahlt und leuchten darum mit geringerer Stärke als erstere. Erfolgt der Sonnenaufgang während oder kurz vor der ersten Unterrichtsstunde, so sind die Fernplätze verhältnissmässig besser beleuchtet als näher an den Fenstern gelegene, und dieses Verhältniss besteht bis länger als eine Stunde nach Sonnenaufgang fort, wobei die Werthe desselben sich fortgesetzt ändern und sich immer mehr dem Verhältniss der zugehörigen Raumwinkel nähern.

In dem Maasse, wie die aufgegangene Sonne sich ihrem Culminationspunkte nähert, nimmt die Bestrahlung der immer höher gelegenen Quadratgrade zu und die der tieferen ab. Dieses Zu- und Abnehmen setzt sich so lange fort, bis durch die Culmination der Sonne sich die im Zenith liegenden Quadratgrade zu ausserordentlich starken Lichtquellen entwickelt haben. In entsprechender Weise nehmen dann höher gelegene Quadratgrade wieder ab und die tieferen zu. Indem die am Horizont liegenden Quadratgrade durch das Emporsteigen der Sonne an directer Bestrahlung ärmer werden, werden sie nicht lichtschwächer, da sie von höher gelegenen und stärker bestrahlten Quadratgraden viel Licht durch Reflexion empfangen. Diese Erscheinung ist gleichfalls eine natürliche Folge des Sonnenstandes und bewirkt, dass Mittags Fensterplätze verhältnissmässig stärker beleuchtet werden als Fernplätze, welche in der Regel auch noch an Helligkeit zunehmen.

Diese Wechsel in der Beleuchtung von Plätzen mit verschiedener Entfernung vom Fenster wiederholen sich fast täglich. Es treten aber auch Ausnahmen ein. Am 25. November 1890 hatten in einem nach Süden im Erdgeschoss gelegenen Zimmer bei weiss bewölktem Himmel von 12 bis 1 Uhr die Fernplätze ($5 \cdot 20^{m}$ vom Fenster) eine Helligkeit von 526 bis 1433, die Mittelplätze ($2 \cdot 60^{m}$) von 433 bis 729 und die Fensterplätze ($0 \cdot 90^{m}$) eine solche von 245 bis 714 Normalkerzen. Diese

Zahlen geben das Minimum und Maximum der Beleuchtung dieser Plätze an. Die Sonne hatte einen sehr tiefen Stand, und ihre Strahlen trafen nur Fern- und Mittelplätze. Solche Beleuchtungsverhältnisse wiederholen sich in Südzimmern im Winter-Semester recht oft. In einem nach Norden gelegenen Zimmer des Erdgeschosses standen am 11. December 1890 von 12 bis 1 Uhr bei trübem Himmel und Nebel am Horizont die Zahlen der Normalkerzen der Fern- (5·00 m), Mittel- (2·60 m) und Fensterplätze (0·90 m) im Verhältniss von 24 : 32 : 53 oder im Verhältniss von 3 : 4 : 6⁵/₈. Die Raumwinkel derselben Plätze verhalten sich aber zu einander wie 1 : 4 : 7. Die Fernplätze waren also verhältnissmässig stärker beleuchtet als die Fensterplätze. Ausnahmen, wie sie das letzte Beispiel charakterisirt, treten selten ein und entstehen, wenn der Himmel dicht bedeckt, der Horizont aber freier ist. Nebel verhalten sich zur Beleuchtung wie Wolken.

Ist das Helligkeitsverhältniss zweier Plätze mit verschiedener Entfernung vom Fenster in der ersten Schulstunde grösser als das ihrer Raumwinkel, Mittags aber kleiner als letzteres, so muss zwischen diesen Stunden ein mit dem Tagbogen der Sonne veränderlicher Zeitpunkt liegen, in welchem diese Verhältnisse einander gleich sind.

> Die Leuchtkraft der Quadratgrade nimmt also mit dem Stande der Sonne veränderliche Werthe an und für die Helligkeitsgüte eines Platzes lassen sich somit aus der Grösse seines Raumwinkels keine sicheren Schlüsse ableiten. Die Ausmessung der Raumwinkel aller Plätze eines Lehrraumes kann darum kein Bild von der Beleuchtung desselben liefern.

Aber es werden durch die Ausmessung der Raumwinkel aller Plätze eines Classenzimmers auf bequeme, sichere Weise alle die Plätze ermittelt, welche ohne Raumwinkel sind. Ob ein Schüler auf seinem Platze ausschliesslich directes Himmelslicht empfängt oder auch reflectirtes oder nur reflectirtes, ist für seine Augen gewiss nicht gleich, aber viel wichtiger ist, dass angestrebt wird, dass er überhaupt stets genügend Licht hat, mag ihm dasselbe von Mauern zugeworfen werden oder direct von der Sonne kommen.

Die Haupteigenschaft eines jeden Maasses ist aber die Unveränderlichkeit der Eigenschaft desselben, welche dasselbe gerade zu einem Maasse geeignet macht. Beim Raumwinkel ($w. \sin \alpha$) ist diese Eigenschaft die Leuchtkraft desselben. Dieselbe ändert sich aber, da die Quadratgrade ihre Helligkeit fortgesetzt unter dem Einfluss des Sonnenstandes wechseln.

> Der Raumwinkel ($w. \sin \alpha$) kann darum nicht als ein Maass für die Helligkeitsgüte eines Platzes betrachtet werden,

wohl aber die Meternormalkerze und das Photometer von Professor Dr. L. Weber als das geeignete Instrument zur Messung der Helligkeit.

[Aus der medicinischen Klinik in Breslau.]

Ueber Desinfection des Darmcanales.

Von

Dr. **Richard Stern,**
Assistenzarzt der Klinik.

Die grossen Fortschritte, welche die Einführung der Antisepsis auf chirurgischem und geburtshülflichem Gebiete bewirkt hatte, mussten naturgemäss den Gedanken nahe legen, auch bei der internen Behandlung von Infectionskrankheiten bacterientödtende Mittel in Anwendung zu ziehen. Allerdings stellte sich bald heraus, dass, wenn die pathogenen Mikroorganismen erst in das Blut und in die inneren Organe übergegangen sind, eine Vernichtung derselben grosse, bisher nicht überwundene Schwierigkeiten bietet. Um so mehr musste man sich der Aufgabe zuwenden, die Infectionserreger möglichst vor ihrem Eindringen in das Körperinnere, an ihrer Invasionsstätte also, zu bekämpfen. Grade die Erfolge der localen Therapie in der Chirurgie und Geburtshülfe mussten darauf hinweisen, dass hier die zunächst in Angriff zu nehmende Aufgabe der „inneren Antisepsis“ zu suchen wäre.

Zu den wichtigsten therapeutischen Bestrebungen dieser Art muss die Desinfection des Darmcanales gerechnet werden; hat uns doch die ätiologische Forschung der letzten Jahre gelehrt, dass der Darmcanal bei mehreren der häufigsten und gefährlichsten Infectionskrankheiten die Invasionsstätte darstellt. Die Erreger des Typhus und der Cholera dringen ausschliesslich, diejenigen der Tuberculose und des Milzbrandes wenigstens in den Fällen von primärer Darmtuberculose und Mycosis intestinalis auf diesem Wege in den menschlichen Organismus ein. Ausser diesen Mikroorganismen kommen noch einige, bisher noch gar nicht oder nicht näher gekannte, — wie die hypothetischen Erreger der Cholera nostras und der Cholera infantum sowie die Ruhr-Amöben —

oder nur vereinzelt gefundene, wie der Bacillus enteritidis (Gärtner) in Betracht; endlich eine Anzahl anderer Mikroorganismen, welche, ohne eigentlich pathogen zu sein, doch bei massenhafter Entwickelung im Darmcanal durch Herbeiführung abnormer Gährungs- und anderweitiger Zersetzungsvorgänge die Gesundheit schädigen können.

Die Indicationen zu therapeutischer Beeinflussung infectiöser Darmerkrankungen lassen sich, wie ich glaube, etwa folgendermassen präcisiren:

1. Man sucht die im Darmcanal enthaltenen Infectionserreger — sammt ihren noch nicht resorbirten giftigen Stoffwechselproducten — aus demselben möglichst vollständig (durch Abführmittel, Auswaschungen) zu entfernen: mechanische Behandlung.

2. Man sucht die Infectionserreger im Darmcanal abzutödten oder ihre Entwickelung zu hemmen oder wenigstens derartig zu beeinflussen, dass sie keine toxischen Producte mehr zu liefern vermögen: desinficirende (antiseptische) Behandlung.

3. Man sucht die von den Infectionserregern im Darmcanal gebildeten Gifte unschädlich zu machen. Hier sind noch verschiedene Möglichkeiten zu unterscheiden: Entweder könnten die giftigen Stoffwechselproducte schon im Darmcanal selbst oder nach ihrer Resorption im Inneren des Organismus zerstört, bezw. unschädlich gemacht werden; oder es müsste eine möglichst rasche und vollständige Ausscheidung der resorbirten Gifte aus dem Körper (durch die Nieren, die Haut) angestrebt werden oder endlich der Organismus müsste derart beeinflusst werden, dass für ihn jene Stoffwechselproducte keine Gifte mehr sind. Diese mannigfachen therapeutischen Massnahmen kann man unter der Bezeichnung: antitoxische Behandlung zusammenfassen.

Natürlich könnte ein Mittel unter Umständen allen drei eben aufgeführten Indicationen gleichzeitig genügen. Dies wird z. B. vom Calomel angenommen. Der günstige, nach Einigen sogar coupirende Einfluss, welchen Calomel auf den Verlauf des Typhus abdominalis haben soll, wird von manchen Autoren wesentlich auf die energisch abführende Wirkung des Mittels zurückgeführt. Andere nehmen daneben noch eine desinficirende Wirkung mittels der aus dem Calomel sich bildenden löslichen Quecksilberverbindungen an, noch Andere denken an eine Vernichtung der giftigen Stoffwechselproducte des Typhus-Bacillus im Darmcanal [Fürbringer (13)], oder an eine Beeinflussung des Gesammt-Organismus [Bouchard (5, 6)].

Im Folgenden soll uns nur die an zweiter Stelle erwähnte desinficirende oder antiseptische Behandlungsmethode infectiöser Darmerkrankungen näher beschäftigen. Die Vorstellung, dass eine derartige Therapie möglich sei, ist offenbar eine weit verbreitete, und an Empfehlungen von

dazu geeigneten Mitteln mangelt es nicht. Es soll nun untersucht werden, inwieweit diese Empfehlungen eine thatsächliche Begründung haben. Hierzu wird zunächst eine Kritik der Methoden, mittels derer man die Wirkung von Desinficientien im Darmcanal ermitteln zu können glaubte, nothwendig sein. Im Anschluss hieran sollen die Resultate mitgetheilt werden, welche eine bisher noch nicht angewandte, den thatsächlichen Verhältnissen möglichst nahe kommende Untersuchungsmethode bezüglich der Möglichkeit einer Darm-Desinfection ergeben hat.

Die bisherigen Vorschläge von Mitteln zur Darm-Desinfection lassen sich bezüglich ihrer Begründung in vier Gruppen theilen.

I. Zunächst sind eine grosse Anzahl von Körpern, deren mehr oder minder starke antiseptische Wirksamkeit ausserhalb des Organismus festgestellt war, daraufhin auch für die Desinfection des Darmcanales empfohlen worden.

II. Man hat versucht, aus klinisch-therapeutischen Erfolgen, welche bei Anwendung einiger dieser Mittel erzielt worden sein sollen, auf die darmdesinficirende Wirkung derselben zu schliessen.

III. Einige Autoren haben die Zahl der entwickelungsfähigen Keime in den Fäces bestimmt und den Einfluss verschiedener Antiseptica auf diese Zahl untersucht.

IV. Andere haben festzustellen versucht, inwieweit die Quantität gewisser im Darmcanal von Bacterien gebildeter Stoffe durch Desinficientien beeinflusst wird.

I.

Wir können die zur Darmdesinfection empfohlenen Mittel mit Escherich (12) in drei Gruppen eintheilen: in leicht lösliche, schwer lösliche und im Darmcanal sich spaltende. Naturgemäss ist allerdings eine strenge Scheidung zwischen diesen drei Gruppen nicht möglich. Zur ersten Gruppe gehören anorganische und organische Säuren, so besonders Salzsäure, Milchsäure, Benzoësäure, ferner Sublimat und andere Metallsalze, Phenol, Resorcin, Chloroformwasser u. a. m. Zur zweiten Gruppe gehören namentlich Calomel, Jodoform, Naphtalin, α- und β-Naphtol u. s. w.; zur dritten Gruppe Bismuthum salicylicum, Salol, Betol, Tribromphenol und andere analog constituirte Körper.

In den letzten Jahren hat man, auf rationelle Gründe gestützt, die beiden letzten Gruppen besonders bevorzugt. Namentlich Rossbach (29) und Bouchard äusserten (1884) ihre Bedenken gegen die Möglichkeit

einer Darmdesinfection durch leicht lösliche Antiseptica. Sie wiesen darauf hin, dass diese bereits im obersten Abschnitt des Magen-Darmcanals resorbirt werden müssten, die unteren Theile somit von dem Antisepticum gar nicht erreicht werden könnten; ausserdem mache die rasche und vollständige Resorption die Anwendung sehr kleiner Gaben nothwendig, um Intoxicationen zu vermeiden. „Wie soll", sagt Rossbach, „eine maximale Tagesgabe von 0·5 ^{grm} Carbolsäure die ungemeine Ausdehnung des Magen-Darmes mit seinem viele Pfunde betragenden Inhalt desinficiren?"

Am ausführlichsten hat sich Bouchard (l. c.) mit der Theorie der Darmdesinfection durch schwer lösliche Antiseptika beschäftigt. Er hat die Ergebnisse seiner Betrachtungsweise auch in die Praxis eingeführt und ist überzeugt, dass es möglich sei, beim Menschen die „Antisepsie intestinale" durchzuführen [1]. Ein kurzes Eingehen auf die Versuche und Berechnungen, welche ihn zu dieser Anschauung geführt haben, dürfte deshalb an dieser Stelle nothwendig sein.

Als diejenigen Eigenschaften, welche ein Darm-Antisepticum haben müsse, stellte Bouchard bereits auf dem internationalen medicinischen Congress in Kopenhagen (1884) die folgenden hin:

1. Dasselbe muss schwer löslich sein, um seine Wirkung in der ganzen Länge des Darmcanales ausüben zu können.

2. Es muss fein pulverisirt sein, um mit der ganzen Oberfläche der Darmschleimhaut in Berührung zu kommen und den Darminhalt ganz zu durchsetzen.

3. Es muss in kleinen, häufig wiederholten Dosen gereicht werden, damit trotz der peristaltischen Bewegungen des Darmes jeder Zeit an jedem Punkte desselben eine gewisse Quantität der antiseptischen Substanz vorhanden sei.

Um nun den Werth der verschiedenen Antiseptica als Darm-Desinficientien zu vergleichen, verfährt Bouchard folgendermassen: Er bestimmt zunächst die kleinsten Mengen derselben, welche in Bouillon auf einen bestimmten Mikroorganismus entwickelungshemmend wirken. Diese Menge, für einen Liter Bouillon berechnet, bezeichnet er als „dose anti-

---

[1] Bouchard unterscheidet Desinfection und Antisepsie des Darmcanales; unter ersterer versteht er das Unschädlichmachen der im Darminhalt enthaltenen Gifte; dies soll nach ihm z. B. durch Einführung grösserer Mengen von Kohle (100 ^{grm} pro die) möglich sein. Unter Antisepsie versteht er die Beeinflussung der im Darm vorhandenen Mikroorganismen. Gemäss dem Thema unserer Arbeit werden wir uns hier nur mit der Antisepsie intestinale zu beschäftigen haben.

septique". Ferner bestimmt er die kleinste Dosis derselben Substanz, welche bei einmaligem Gebrauch im Stande ist, ein Versuchsthier zu tödten („dose toxique unique"), sowie diejenige, welche bei täglichem Gebrauch nach längerer Zeit toxische Erscheinungen hervorruft („dose toxique quotidienne"). Naturgemäss variiren die „doses antiseptiques" je nach der Art des Bacillus, für welchen sie ermittelt werden, ebenso die doses toxiques je nach der Thierart und der Applicationsweise des Mittels. Bouchard's Bestimmungen der „doses toxiques" wurden an Kaninchen ausgeführt, die Application erfolgte meist durch intravenöse Injection oder durch Darreichung per os.

Im Folgenden citire ich einige der von Bouchard[1] gefundenen Zahlen (die „dose antiseptique" ist für den Bacillus pyocyaneus, die „doses toxiques" sind durch Darreichung per os bestimmt, erstere beziehen sich auf 1 Liter Bouillon, letztere gelten für 1 kg Kaninchen).

Substances experimentées	Quantités qui empêchent le développement du Bacille. Dose antiseptique	Dose toxique unique	Dose toxique quotidienne	Quantité de Matière qui serait stérilisée par les doses toxiques			
				Uniques		Quotidiennes	
	Grammes	Grammes	Grammes	Kilogr.	Valeur	Kilogr.	Valeur
Naphtol α	0·35	9	2·5	25·71	1000	7·142	1000
Naphtol β	0·40	3·8	1·1	9·504	369	2·750	384
Naphtaline	1·51	3·4	1·0	2·250	87	0·662	92
Salol	5·0	10·0	3·0	2·0	77	0·600	83
Jodoforme	1·27	0·5	0·05	0·393	15	0·039	5

Die so gewonnenen Resultate werden nun auf die Verhältnisse des menschlichen Darmcanales übertragen.[2] Nimmt man mit Bouchard den Darminhalt eines erwachsenen Menschen von 65 kg Körpergewicht zu etwa 6 kg an, und berechnet man einerseits die „dose antiseptique pour l'intestin", indem man sie gleich dem sechsfachen der für 1 kg Bouillon berechneten „dose antiseptique" setzt, andererseits die „doses toxiques" für den Menschen, indem man die oben für 1 kg Kaninchen angegebenen Werthe mit 65 multiplicirt[3], so erfährt man, dass unter den fünf oben angeführten Substanzen nur beim Jodoform die „dose antiseptique pour

[1] Vergl. (6) S. 291.

[2] Bezüglich der im Folgenden kurz angedeuteten Berechnungen muss ich, da mir nicht alle diesbezüglichen Veröffentlichungen Bouchard's zugänglich sind, auf die Darstellung verweisen, welche Arloing (1) von der Antisepsie intestinale im Sinne Bouchard's giebt; in wie weit sich diese Darstellung in Einzelheiten mit derjenigen Bouchard's deckt, vermag ich nicht anzugeben.

[3] Diese Rechnung findet man für einige der von Bouchard untersuchten Substanzen bei Arloing (a. a. O. S. 259) thatsächlich ausgeführt.

l'intestin" grösser ist als die „dose toxique quotidienne"; bei den vier übrigen liegt die erstere erheblich unter der letzteren; sie beträgt beim Salol und Naphtalin nur ca. $^1/_6$, beim β-Naphtol etwa $^1/_{30}$, beim α-Naphtol fast nur $^1/_{80}$ der entsprechenden „dose toxique quotidienne". Nach diesen Berechnungen, — auf deren Resultate aus gleich zu erörternden Gründen nicht näher eingegangen zu werden braucht — müsste sich also mit diesen Mitteln in völlig unschädlichen Dosen eine vollständige Entwickelungshemmung im Darmcanal bewirken lassen; und zwar müsste ein Antisepticum um so geeigneter zur Durchführung der „Antisepsie intestinale" sein, je höher die „dose toxique" über der „dose antiseptique pour l'intestin" liegt.

Wie wenig indess die Uebertragung jener Bouillon-Desinfections-Versuche und Thier-Experimente auf die thatsächlichen Vorgänge im menschlichen Darmcanal berechtigt ist, wie sehr sie vielmehr mit verschiedenen Thatsachen der Desinfectionslehre und der Toxikologie im Widerspruch steht, bedarf kaum einer näheren Auseinandersetzung. Bouchard selbst hat in seinem bereits citirten Werke[1] auf eine ganze Reihe schwerwiegender Bedenken gegen diese Art der Berechnung aufmerksam gemacht. Er betont, dass die mit einem Antisepticum an einem Mikroorganismus gemachten Erfahrungen durchaus nicht ohne Weiteres auf andere Mikroorganismen übertragen werden dürften; dass sich selbst bei Desinfections-Versuchen mit ein und demselben Bacillus erhebliche Unterschiede, je nach Abstammung, Alter u. s. w. der benützten Culturen ergäben; dass die chemische Zusammensetzung des Mediums, in welchem die Desinfections-Versuche angestellt würden, von weitgehender Bedeutung für den Ausfall derselben sei u. s. w.

Auch die Bedenken, welche sich sofort gegen den pharmakologischen Theil der eben angedeuteten Berechnungen aufdrängen, werden von Bouchard ausführlich besprochen: Dass ein und dieselbe Substanz bei verschiedenen Thierarten oft ganz verschieden wirke, dass deshalb eine Berechnung der für den Menschen giftigen Dosen aus den pro Kilo Kaninchen gewonnenen Zahlen theilweise völlig unbrauchbare Resultate ergeben müsse; dass die toxischen Dosen selbst für Kaninchen aus verschiedenen leicht ersichtlichen Gründen (besonders bei der Darreichung per os) nur sehr ungenau seien; dass man bei therapeutischen Versuchen am Menschen nur die an diesem gewonnenen Erfahrungen benützen dürfe und beim Ausprobiren jener Mittel sehr vorsichtig verfahren müsse u. s. w.

Diese Gründe würden schon an und für sich völlig genügen, um zu beweisen, dass man aus den Resultaten der oben erwähnten Versuche

---

[1] Vergl. besonders (6) S. 209—218.

gar keine Schlüsse bezüglich der thatsächlichen Vorgänge im Darmcanal zu ziehen berechtigt ist; es ist daher schwer verständlich, wenn trotzdem Bouchard an verschiedenen Stellen des genannten Buches und anderer Arbeiten behauptet, dass durch gewisse Dosen von Jodoform, β-Naphtol u. s. w. die „Antisepsie intestinale" zu realisiren wäre. Er wendet nicht nur diese Behandlungs-Methode bei den mannigfachsten Affectionen des Magen-Darmcanales und anderen, nach seiner Ansicht durch Autointoxication vom Darmcanal aus bedingten Krankheits-Processen an und glaubt damit sehr gute Erfolge zu erzielen, sondern er schliesst sogar aus der Unwirksamkeit der „Antisepsie intestinale" bei der Cholera asiatica (s. u.), dass bei dieser Krankheit die Productionsstätte des Krankheitsgiftes nicht im Darmcanal gesucht werden dürfe.

Den wichtigsten Einwand allerdings, welchen man gegen die Uebertragung von „in vitro" angestellten Versuchen auf die Vorgänge im Darmcanal erheben muss, hat Bouchard nicht genügend hervorgehoben: Schwer lösliche Antiseptica wirken naturgemäss nur insoweit desinficirend, als sie allmählich zur Lösung gelangen; soweit sie aber gelöst werden, müssen sie im Darmcanal auch mindestens theilweise resorbirt werden. Nur in der beschränkten Frist zwischen dem Zeitpunkte, in welchem sie in Lösung übergehen, und demjenigen, in welchem sie resorbirt werden, vermögen jene Mittel im Darmcanal antiseptisch zu wirken.

Aus ganz analogen Gründen ist auch die Menge des zu desinficirenden Darminhaltes einer selbst nur approximativen Schätzung schwer zugänglich. Nur soviel lässt sich sagen, dass dieselbe erheblich grösser sein muss, als die mittlere Menge des Darminhaltes, welche Bouchard, wie erwähnt, für einen erwachsenen Menschen von 65 kg zu 6 kg annimmt. Denn es handelt sich ja im Darmcanal nicht wie bei den Bouillon-Desinfections-Versuchen um ein bestimmtes, constant bleibendes Desinfectionsobject, sondern einerseits durch Resorption seitens der Darmwandung, andererseits durch Secretion seitens der Darmdrüsen, der Leber, des Pankreas findet ein continuirlicher Wechsel der zu desinficirenden Massen statt.

Hieraus folgt, dass sich aus Desinfections-Versuchen ausserhalb des Organismus keine sicheren Schlüsse darauf ziehen lassen, inwieweit im Darmcanal Abtödtung oder Entwickelungs-Hemmung von Mikroorganismen bewirkt werden kann. Die antiseptische Wirkung eines Mittels ausserhalb des Organismus ist eine nothwendige, aber durchaus nicht hinreichende Bedingung für seine Wirkung als Darmdesinficiens.

II.

In allen therapeutischen Fragen muss selbstverständlich die klinische Erfahrung das entscheidende Wort reden. Der Werth oder Unwerth eines Mittels, welches zur Darmdesinfection empfohlen wird, kann endgültig nur durch die Beobachtung am Krankenbett ermittelt werden. Wenn jedoch einige Autoren aus günstigen Erfahrungen, welche sie mit der innerlichen Anwendung eines Antisepticums bei infectiösen Darmerkrankungen gemacht zu haben glaubten, den Schluss gezogen haben, dass hierdurch die Annahme einer darmdesinficirenden Wirkung jenes Mittels bestätigt werde, so muss diese Art der Argumentation als principiell unrichtig bezeichnet werden.

Hinsichtlich des Calomel wurde schon oben darauf hingewiesen, wie dessen von Vielen angenommene abortive Wirkung beim Typhus abdominalis auf verschiedene (theils sicher vorhandene, theils hypothetische) Wirkungen desselben bezogen worden ist. Es ist kaum nöthig, andere Beispiele für die Richtigkeit des Satzes anzuführen, dass sich aus dem Erfolge eines Mittels nicht ohne Weiteres auf dessen Wirkungsweise schliessen lässt. Man braucht nur daran zu erinnern, dass wir bezüglich der specifischen Heilwirkung des Chinins bei Malaria, der Salicylsäure beim acuten Gelenkrheumatismus noch heute nicht wissen, ob sie durch Vernichtung der Malaria-Plasmodien, resp. der noch unbekannten Erreger des Gelenkrheumatismus, oder auf indirectem Wege zu Stande kommt.

Trotzdem schreiben Bouchard und seine Schüler die Erfolge, welche sie z. B. bei der Behandlung des Typhus abdominalis durch Anwendung des Naphtalin, des β-Naphtol u. s. w. zu erzielen glauben, im Wesentlichen der antiseptischen Wirkung, welche diese Mittel im Darmcanal entfalten sollen, zu.[1] Bouchard behauptet Folgendes:[2] „Autrefois la mortalité par fièvre typhoide dans mon service était de 25 p. 100. Quand j'ai su neutraliser les poisons intestinaux, elle est tombée à 15 p. 100; — puis à 10 p. 100, quand j'ai réussi à obtenir l'antisepsie intestinale. Elle est tombée jusqu' à 7 p. 100, quand j'ai institué le traitement complet, c'est-à-dire depuis le mois d'avril de l'année 1884.“ „Le traitement complet“ besteht ausser der „Antisepsie intestinale“ und geeig-

[1] Bouchard wendet übrigens die Antisepsie intestinale beim Typhus nicht sowohl gegen die Typhusbacillen, als vielmehr gegen die Putréfactions intestinales, welche er beim Typhus für vermehrt hält, an. Er sieht in den letzteren einen zwar secundären, aber doch sehr wichtigen Factor, dem er das Zustandekommen einer Autointoxication beim Typhus zuschreibt. Näheres siehe: (5) XX[ième] leçon.

[2] A. a. O. (5). S. 237.

neter Diät noch in Darreichung von Calomel (0·4 grm pro die in 20 Dosen über den Tag vertheilt, vier Tage hintereinander — sogenannte „Antisepsie générale"), acht Bädern pro Tag, Abführmitteln (alle drei Tage 15 grm Magnes. sulfur); bei hohem Fieber werden ausserdem noch grosse Chinin-Dosen gereicht.

Später war die Typhus-Mortalität bei derselben Behandlung (mit nur unwesentlichen Modificationen der zur „Antisepsie intestinale" verwendeten Mittel) 11·79 Procent,[1] während in demselben Pariser Hospital (Lariboisière) in dem Zeitraum von 1854 bis 1885 die Mortalität 21·15 Procent betrug. Auch in den letzten Jahren soll die Typhus-Mortalität auf den anderen Stationen desselben Hospitals noch um ca. $^1/_3$ höher sein als auf der Abtheilung Bouchard's.

Indess ist es eine allgemein bekannte Thatsache, dass die Mortalität beim Typhus abdominalis selbst unter ein und derselben Behandlungsmethode sehr erheblichen Schwankungen unterliegt.[2] Die Schwere der Infection und namentlich der Eintritt von Complicationen sind bekanntlich die wesentlichen Factoren, welche die Mortalität beeinflussen.

Absolut genommen sind übrigens die Resultate Bouchard's keineswegs hervorragend günstig. Bei verschiedenen anderen Behandlungs-Methoden hat man ähnliche oder noch bessere Resultate erhalten.[3] Der Vergleich mit der früheren Mortalität desselben Hospitals hält deswegen nicht Stich, weil während eines Zeitraumes von dreissig Jahren wohl noch andere wichtige Veränderungen als die Einführung der „Antisepsie intestinale" vorgekommen sein dürften; und wenn wirklich die Mortalität auf der Abtheilung Bouchard's dauernd geringer sein sollte, als auf den anderen Stationen des nämlichen Hospitals, und wenn dieser Umstand lediglich auf Rechnung der Therapie zu setzen wäre, so ist doch noch die Frage, welcher der verschiedenen therapeutischen Massnahmen, an denen Bouchard's „traitement complet" so reich ist, dieser günstige Effect zugeschrieben werden müsste.

Die bei uns von Rossbach empfohlene Naphtalin-Behandlung des Typhus, welche Bouchard auch eine Zeit lang anwandte, hat, wie gegen-

---

[1] Vgl. (6) S. 295.

[2] Dies sieht man übrigens auch an den von Bouchard selbst gegebenen Zahlen. (Vergl. *Thérapeut. des malad. infect.* S. 296.) So betrug die Typhus-Mortalität bei ihm z. B. im Jahre 1885: 14·56 Procent, im Jahre 1888: 6·06 Procent.

[3] Um nur ein Beispiel anzuführen, so schwankte die Typhus-Mortalität auf der Eichhorst'schen Klinik in Zürich bei einer im Wesentlichen symptomatisch-diätetischen Behandlung in den Jahren 1884—1890 zwischen 2·0 und 18·2%; im Mittel betrug sie während dieses Zeitraumes 8·1 Procent. (10)

wärtig wohl allgemeinen zugegeben wird, irgendwie sichere Erfolge nicht gehabt.[1]

Auf die viel umstrittene Frage nach der abortiven Wirkung des Calomel braucht hier nicht näher eingegangen zu werden, da viele derjenigen Aerzte, welche diese Behandlungsweise empfohlen haben, eine desinficirende Wirkung des Mittels hierbei gar nicht in Betracht gezogen haben. Doch muss erwähnt werden, dass die günstigen Resultate dieses von Autoritäten wie Schönlein, Traube, Wunderlich, Liebermeister empfohlenen Mittels von zahlreichen anderen hervorragenden Klinikern nicht bestätigt werden konnten.[2]

Auch die Cholera asiatica ist in den letzten Jahren mit antiseptischen Mitteln behandelt worden. Bouchard hat während der Pariser Epidemie von 1884 seine „Antisepsie intestinale" auch bei dieser Krankheit angewandt.[3] Er gab pro die 1 ^{grm} Jodoform und 5 ^{grm} Naphtalin. Die Mortalität war 66 Procent, nicht besser als in anderen Spitälern. Er beobachtete sogar mehrmals, dass Kranke, welche unter dem „traitement antiseptique" genesen waren, und alsdann noch weiter auf diese Weise behandelt wurden, ein Recidiv bekamen.

Gleichzeitig behandelte er Typhuskranke in derselben Weise: „Les typhiques soumis rigoureusement à l'iodoforme et à la naphtaline, avaient un intestin antiseptique, et pourtant deux d'entre eux ont été pris du choléra au cours de leur fièvre typhoïde, et leurs évacuations diarrhéïques étaient des matières noires, ayant exclusivement l'odeur de la naphtaline."

Aus solchen Beobachtungen würde ein Anderer vielleicht den Schluss gezogen haben, dass hier — unter Berücksichtigung der Forschungen Koch's[4] — ein klinischer Beweis für die Unwirksamkeit der „Antisepsie intestinale" erbracht sei, wie er deutlicher kaum gedacht werden kann. Nicht so Bouchard. „J'en conclus" fährt er fort „que ce n'est pas dans l'intestin, que ce fait la germination de l'agent pathogène du choléra." —

Sahli, Hüppe, Löwenthal u. A. haben besonders das Salol für die Behandlung der Cholera empfohlen. Die Berichte, welche bisher aus

[1] Vergl. z. B. Fürbringer, a. a. O., sowie das Urtheil Leyden's in der Discussion über den Fürbringer'schen Vortrag.

[2] Vergleiche hierzu besonders die kritische Darstellung dieser Frage bei A. Weil (40), S. 108 ff.; siehe auch Fürbringer a. a. O.

[3] Vergleiche Autointoxic. S. 278 ff.

[4] Die betreffende Vorlesung ist 1885 gehalten, 1887 herausgegeben, und beschäftigt sich hauptsächlich mit der ätiologischen Bedeutung der Cholerabacillen. Gerade mit Rücksicht auf Koch's Entdeckung schlug Bouchard die oben erwähnte Behandlungsweise ein.

Indien über die Erfolge dieses Mittels vorliegen, lauten, soweit sie mir zugänglich waren, sehr widersprechend[1] und gestatten noch kein sicheres Urtheil über den Nutzen dieser Behandlungsweise.

Auch bei der Behandlung der Magen-Darmkrankheiten im Kindesalter spielt bekanntlich die interne Anwendung von Antisepticis eine hervorragende Rolle. Ein abschliessendes Urtheil über die Resultate abzugeben, scheint heute ebenfalls noch nicht möglich. Indess dürfte die von Escherich[2] vor etwa vier Jahren ausgesprochene Ansicht auch jetzt noch zu Recht bestehen, dass nämlich die Erfolge dieser Behandlungsweise hinter den auf sie gesetzten Erwartungen erheblich zurückgeblieben sind.

Es würde an dieser Stelle zu weit führen, wenn wir alle die Versuche, welche bei infectiösen Krankheiten des Darmcanales mit antiseptischen Mitteln angestellt worden sind, bezüglich ihrer Resultate besprechen wollten. Immerhin schien es nothwendig, an einigen Beispielen zu zeigen, dass die bisherigen Erfolge, auf welche sich die Anhänger der „Antisepsie intestinale“ berufen, keineswegs als evidente bezeichnet werden können.

Selbst von einer vollständig durchgeführten Darmdesinfection lassen sich übrigens durchaus nicht so grosse therapeutische Resultate erhoffen, als dies offenbar seitens mancher Autoren geschieht. Denn auch wenn es gelänge, sämmtliche pathogene Mikroorganismen im Darmcanal abzutödten (oder ihre Entwickelung dauernd zu hemmen), so würde doch von einer solchen Behandlung sichere und vollständige Heilung nur dann erwartet werden können, wenn die Infectionserreger ausschliesslich im Darminhalt sich befänden. Bei den bisher näher erforschten, hier in Betracht kommenden Krankheiten — vor Allem bei der Cholera asiatica und dem Typhus abdominalis — ist dies jedoch, soviel wir wissen, nur im Beginn der Fall; wann die Cholera- und Typhusbacillen in die Darmschleimhaut eindringen, wann die letzteren dann in die Lymphdrüsen, Milz u. s. w. gelangen, das lässt sich schwer mit Sicherheit feststellen. Aber soviel ist klar, dass von diesem Zeitpunkte an eine blosse Desinfection des Darminhaltes gar nicht mehr zur Heilung der Krankheit genügen kann. Es wäre also durch eine vollständige Darmdesinfection zwar im frühesten Stadium eine Heilung (Coupirung) der Krankheit zu erreichen, später aber könnte durch dieselbe noch die Schwere der Infection gemildert, eine eigentliche Heilung jedoch nicht mehr erzielt werden.

---

[1] Vergl. z. B. *Münchener medicinische Wochenschrift*, 1890, S. 665 und *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1890, S. 1199; 1891, S. 20.

[2] A. a. O. (12). S. 672.

III.

Vor den bisher besprochenen Versuchen, die Möglichkeit und das Zustandekommen einer Darmdesinfection zu beweisen, hat das nunmehr zu erörternde Verfahren den unzweifelhaften Vorzug, dass es sich mit directer Untersuchung des Desinfectionsobjectes, des Darminhaltes beschäftigt. Beim Menschen muss man sich hierbei allerdings für gewöhnlich [1] auf die Untersuchung der Fäces beschränken.

Die Ermittelung der Gesammtzahl der in den Fäces enthaltenen entwickelungsfähigen Mikroorganismen kann nur durch Cultur auf den gebräuchlichen Nährböden mittels der Plattenmethode vorgenommen werden. Die mikroskopische Untersuchung, welche von einigen Autoren zur Entscheidung der uns hier beschäftigenden Frage herangezogen wurde, vermag uns keinen Aufschluss darüber zu geben, wie viele von den beobachteten Keimen lebensfähig sind. Freilich wird auch die Plattenmethode nur approximative Werthe geben können. Die Zahl der auf Gelatine oder Agar-Agar entwickelungsfähigen Keime wird stets hinter der Gesammtmenge der noch lebensfähigen Mikroorganismen zurückbleiben. Es werden die obligat-parasitischen und — wenigstens bei dem gewöhnlich angewendeten Verfahren — auch die obligat-anaëroben Arten sich nicht entwickeln können. Ferner ist es sehr wohl möglich, dass eine mehr minder grosse Zahl auch der übrigen in den Fäces enthaltenen Keime zwar noch lebensfähig, aber in den gewöhnlichen Nährböden nicht mehr entwickelungsfähig ist. Thatsächlich stellt, wie verschiedene Beobachter [Buchner (8), Kuisl (20), Escherich (11) u. A.] gefunden haben, die Zahl der auf Gelatineplatten sich entwickelnden Keime nur einen kleinen Bruchtheil der in den Fäces vorhandenen (durch mikroskopische Untersuchung nachweisbaren) dar.

Aber auch, wenn wir diese Einschränkungen zulassen, begegnet die Aufgabe, die Wirkung der Antiseptica im Darmcanal auf diesem Wege zu studiren, grossen Schwierigkeiten. Zunächst ist von vornherein zu erwarten, dass die auf diesem Wege ermittelten Zahlenwerthe sehr grossen Schwankungen unterliegen. Verschiedene, dem grössten Wechsel unterworfene Factoren müssen auf die Gesammtzahl der in den Fäces enthaltenen Keime von Einfluss sein: Die Menge und die Arten der in den Speisen eingeführten Mikroorganismen, der Säuregehalt des Magensaftes, das Verhalten der Reaction und die chemischen Umsetzungen im Darmcanal, die Concurrenz der mannigfachen in ihm lebenden Bacterien-

---

[1] Fälle von Darmfisteln beim Menschen sind meines Wissen bisher nicht zu Versuchen über Darmdesinfection benützt worden.

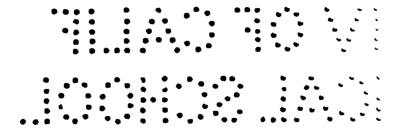
Arten, die Aufenthaltsdauer des Darminhaltes in den verschiedenen Darmpartieen, die durch Wasserresorption bedingte Eindickung desselben in den untersten Abschnitten[1] u. A. m. Naturgemäss wird aber hierdurch ein Urtheil darüber, ob ein Arzneimittel die Zahl der entwickelungsfähigen Keime in den Fäces beeinflusst, sehr erschwert. Die durch ein Desinficiens bewirkte Verminderung dieser Zahl muss so erheblich sein, dass ihr gegenüber die an und für sich sehr grossen Schwankungen nicht in Betracht kommen.

Ferner wäre, selbst wenn eine derartige Verringerung sicher gestellt würde, eine Entscheidung darüber, inwieweit dieselbe auf Abtödtung oder Entwickelungshemmung der Bacterien innerhalb des Darmcanales beruht, gar nicht mit Sicherheit zu geben; denn die an den Fäces gewonnenen Resultate lassen nur höchst unvollkommene Rückschlüsse auf die Vorgänge im Darmcanal zu. Andererseits könnte ein per os gereichtes Arzneimittel im oberen Theil des Dünndarmes sehr wohl seine desinficirende Wirkung entfalten, und trotzdem brauchte dies an der Gesammtzahl der im Koth enthaltenen Bacterien gar nicht erkennbar sein. —

Die Zahl der über diesen Gegenstand veröffentlichten Untersuchungen ist nur eine geringe; die ausführlichsten hat Sucksdorff (36) im hygienischen Institut zu Leipzig angestellt. Ein näheres Eingehen auf seine Versuche ist umso nothwendiger, als er aus ihnen weitgehende Folgerungen zieht, Folgerungen, welche bis in die jüngste Zeit von manchen Autoren als zu Recht bestehend citirt worden sind.

Um eine „möglichst richtige Durchschnittsprobe“ aus den Fäces zu erhalten, ging S. so vor, dass er bald nach der Entleerung mittels eines kleinen, durch Glühen sterilisirten Glasrohres eine Kothsäule ausstach, dann das Rohr mit den Fäces bis auf Milligramm genau wog, und mit einer (vorher ausgeglühten) Platinnadel eine kleine Menge der Fäces herauszog. Durch eine zweite Wägung des Glasrohres wurde das Gewicht der zu dem Versuch verwandten Kothmenge bestimmt; dasselbe schwankte zwischen 0·1 und 0·3 ^{grm}. Diese Kothprobe wurde in eine Kochflasche, welche 500 ^{ccm} sterilisirten Wassers enthielt, gebracht; darauf wurde die Flasche mit einem sterilisirten Korkstöpsel geschlossen, und durch anhaltendes, kräftiges Schütteln eine möglichst vollkommene Vertheilung des Kothes in dem Wasser bewirkt. „Dass dieses nicht immer vollständig gelang, hing davon ab, dass die Fäces bisweilen ungelöste Speisereste, wie Schalen von Hülsenfrüchten, Beeren u. dergl. enthielten.

[1] Kuisl (a. a. O.) fand z. B., dass aus trägem Stuhl die Colonieen viel spärlicher und langsamer wuchsen, als bei rasch auf einander folgenden Defäcationen, z. B. bei Diarrhöen.



Diese gröberen Theile würden bei den nothwendigen Verdünnungs-Culturen die Zählungen der Colonieen erschwert und unsicher gemacht haben. Um nun möglichst richtige Vergleichswerthe zu erhalten, wurde die tüchtig geschüttelte Flüssigkeit durch ein grobporiges, vorher mit dem Trichter sterilisirtes Filter filtrirt, und das Filtrat zu den Culturen verwendet."

Von dem eine feine Trübung zeigenden Filtrat wurde 1 ^{ccm} mit 10 ^{ccm} neutraler Nährgelatine gemischt: Verdünnung Nr. I, dann weiter 1 ^{ccm} von I wieder mit 10 ^{ccm} Gelatine vermengt: Verdünnung Nr. II u. s. w.; im Ganzen wurden so vier Verdünnungen hergestellt; diese wurden zu Platten ausgegossen. Die Platten wuchsen bei einer Temperatur von 22 bis 24° C. „Die Wachsthumszeit betrug achtundvierzig Stunden."

Die Lebensweise der Versuchspersonen war während der Versuchszeit eine ganz regelmässige, die Ernährung eine reichliche, gemischte; die Darmentleerungen erfolgten jeden Morgen bald nach neun Uhr, und nur einmal täglich.

Die Zahlen der entwickelungsfähigen Spaltpilz-Colonieen, auf 1 ^{mg} Fäces berechnet, zeigten an verschiedenen Tagen ausserordentlich grosse Schwankungen; das Maximum betrug 2 304 347, das Minimum 25 000 (für 1 ^{mg} Fäces). Das Maximum betrug also fast das Hundertfache des Minimum. Angesichts solcher Unterschiede kann das arithmetische Mittel, welches S. aus Beobachtungen an 24 Tagen (zu 381 000 Colonieen für 1 ^{mg} Fäces) berechnet, zu Schlussfolgerungen kaum verwendet werden. Soll eine Verminderung der Keimzahl durch irgend welche Einflüsse sicher gestellt werden, so ist dies nur dann möglich, wenn die gefundenen Zahlen noch weit hinter dem eben erwähnten Minimum zurückbleiben.

Derartige Verminderungen glaubt nun S. in der That unter verschiedenen Umständen beobachtet zu haben, so besonders dann, wenn die Nahrung, welche die Versuchspersonen erhielten, sterilisirt war. Hier bewegten sich die für 1 ^{mg} Fäces berechneten Werthe zwischen 53 und 25 000; durch Vergleichung der Mittelwerthe findet S., dass die Menge der Mikroorganismen in den Fäces bei Einführung sterilisirter Nahrung um ca. 97 Procent sinkt; die restirenden 3 Procent sollen aus der Mundhöhle stammen. (Dieser letztere Schluss ist offenbar an und für sich unberechtigt, selbst wenn die Voraussetzungen, auf denen er beruht, richtig wären. Denn S. kann doch nicht die Möglichkeit in Abrede stellen, dass mindestens ein Theil dieser Keime von solchen abstammt, die von früher her im Darmcanal zurückgeblieben waren).

Die Einwirkung des Chinins (an zwei aufeinander folgenden Tagen 2, resp. 1.6 ^{grm}) war nahezu ebenso gross, wie die der sterilisirten Nahrung.

Naphtalin (im Ganzen wurden nur 2·1 grm genommen, da das Mittel schlecht vertragen wurde) bewirkte ebenfalls eine bedeutende Reduction der Keimzahl (von durchschnittlich 381100 auf durchschnittlich 1146), sodass sich S. zu folgender Aeusserung veranlasst sieht: „Wenn es darauf ankommt, in dieser oder jener Krankheit den Darmtractus rasch und durch seine ganze Länge zu desinficiren, so besitzen wir in dem Naphtalin ein vorzügliches Mittel, dieses zu bewerkstelligen."

Auch das Trinken von 1 Liter Rothwein bewirkte eine sehr erhebliche Reduction der Bacterienzahl im Darminhalt. S. ist daher der Ansicht, dass man dem Rothwein „nicht nur die Bedeutung eines alkoholischen Getränkes, sondern auch eines berechtigten Desinfectionsmittels beilegen dürfe."

Diese Angaben Sucksdorff's sind sicherlich sehr überraschend. Dass die Zufuhr sterilisirter Nahrung, — die diesbezüglichen Versuche erstreckten sich auf je zwei Tage — eine so starke Verminderung der Keimzahl in den Fäces bewirken sollte, muss von vornherein als höchst unwahrscheinlich angesehen werden. Da doch im Darmcanal auch nach möglichst vollständiger Entleerung bei der Defäcation immer Bacterien zurückbleiben, so ist nicht abzusehen, warum sich diese nicht in der zugeführten (sterilisirten) Nahrung vermehren sollten. Auch hat bereits Escherich[1] die Frage aufgeworfen, wie man sich denn Angesichts der von Sucksdorff erhaltenen Resultate den grossen Reichthum an Mikroorganismen in den Stuhlgängen der eine absolut sterile Nahrung geniessenden Brustkinder erklären solle.

Ferner ist es von vornherein kaum begreiflich, wie so schwach antiseptisch wirkende Körper wie Naphtalin, Chinin, Rothwein, in den von Sucksdorff angewandten Mengen eine derartige Wirkung im Darmcanal entfalten sollen.

Nun unterliegt bereits die Versuchsanordnung Sucksdorff's einigen Bedenken, deren wichtigte hier erwähnt werden müssen: Zunächst ist beim blossen Schütteln des Kothes mit Wasser eine vollständige Loslösung der in den Fäces enthaltenen Mikroorganismen nicht zu erwarten; namentlich die in den gröberen Partikelchen des Kothes eingeschlossenen Keime werden hierbei nicht vollständig in das Wasser übergehen können. Wenn dann S. „die gröberen Theile" einfach abfiltrirt, so wird hiermit ein ganz uncontrolirbarer Theil der Mikroorganismen vernachlässigt.

Die Berechnung der auf 1 mg Fäces treffenden Bacterienmengen aus den verschiedenen Verdünnungen ergab mitunter sehr verschiedene Werthe,

[1] A. a. O. S. 669.

was darauf hinweist, dass die Vertheilung bei der Herstellung der Verdünnungen keine genügend gleichmässige war; ganz besonders störend macht sich diese Ungleichmässigkeit gerade bei den Versuchen mit sterilisirter Nahrung bemerkbar. Hier kommt es vor,[1] dass die bei ein und derselben Bestimmung aus den vier Verdünnungen berechneten Zahlen folgendermassen lauten:

I. 625, II. 2752, III. 2530, IV. 0.

Ferner besteht eine Fehlerquelle bei diesen Versuchen darin, dass die Menge und Beschaffenheit der zugeführten Nahrung an den Versuchstagen geändert wurden, um die Nahrungsmittel leichter sterilisiren zu können.[2] Es ist dies um so auffallender, als ja S. selbst den Einfluss betont, welchen ein Wechsel in der Nahrung durch Aenderung des Nährbodens für die Bacterien auf die Zahl derselben in den Fäces haben muss. Deshalb ist es nothwendig, dass Qualität und Quantität der Nahrung die gleichen bleiben, wenn man den Einfluss untersuchen will, welchen der Bacteriengehalt der Nahrung hat. Zum mindesten aber wären Controlversuche darüber nöthig gewesen, welche Wirkung die bei diesen Versuchen vorgenommene Veränderung der Nahrung an und für sich auf die Zahl der Bacterien in den Fäces hatte.

Indess schien es mir nicht gerechtfertigt, die mühsamen Untersuchungen Sucksdorff's lediglich auf Grund aprioristischer und kritischer Bedenken zurückzuweisen. Ich habe deshalb eine wenigstens theilweise Nachprüfung derselben vorgenommen, wobei ich nach Möglichkeit die eben besprochenen Fehlerquellen zu vermeiden suchte.

Die Fäces wurden — wie dies auch S. that — möglichst bald nach der Entleerung untersucht; war dies aus äusseren Gründen innerhalb der ersten vier Stunden nicht möglich, so wurde die Untersuchung überhaupt unterlassen. Ich brachte mittelst vorher geglühter Instrumente einige Gramm des Kothes in einen ebenfalls vorher geglühten Wägetiegel; dann wurde der letztere gewogen. Nunmehr entnahm ich mit einer sterilisirten Pincette eine kleine Menge dieser Kothportion und brachte dieselbe in eine durch Erhitzen im Trockenschrank sterilisirte Reibschale. Hier wurden die Fäces mit allmählich zugesetzten kleinen Mengen sterilen Wassers verrieben. Die an der Pincette haften gebliebenen Koththeilchen wurden mittels Platindrahtes von derselben sorgfältig entfernt und ebenfalls verrieben. Schliesslich resultirte eine gleichmässig getrübte Flüssigkeit, in

[1] A. a. O. S. 382.

[2] Vergl. die Speisezettel auf S. 374 (Versuchsperson *A*) und S. 378 (Versuchsperson *B*) einerseits mit demjenigen auf S. 381 andererseits.

der sich höchstens ganz vereinzelte, durch Zerreiben nicht weiter zu verkleinernde Fäserchen oder Flöckchen befanden. Hierzu wurde noch soviel steriles Wasser hinzugefügt, dass die Gesammtmenge 100 oder 200 ccm betrug.[1]

Durch eine zweite Wägung des Porzellantiegels wurde die zum Versuche verwendete Kothmenge bestimmt (gewöhnlich 0·2 bis 0·7 grm). Das Resultat wurde für die weitere Berechnung auf Milligramm abgerundet.

Von der (nicht filtrirten) Aufschwemmung (*A*) wurden nach sorgfältigem Umrühren Platten gemacht und Verdünnungen angelegt; letzteres geschah in der Weise, dass 5 ccm von *A* mittelst steriler Pipette in ein sterilisirtes Messkölbchen (meist von 100 ccm Inhalt) gebracht, und letzteres mit sterilem Wasser bis zur Marke gefüllt wurde. Der Controle wegen wurden stets zwei solcher Verdünnungen angelegt: B_1 und B_2. Die Entnahme behufs Anfertigung der Platten geschah ebenfalls mittels steriler Pipetten; zu diesem Zwecke wurden möglichst gleiche Pipetten benützt; dieselben liessen, senkrecht gehalten, Tropfen ausfliessen, von denen, wie mehrfache Bestimmungen zeigten, 23 = 1 ccm waren.

Von der Aufschwemmung *A* wurden Platten zu 1 (selten 2) Tropfen, von den Verdünnungen B_1 und B_2 Platten zu 1 und 5 Tropfen gemacht. Vor der Entnahme wurden die Flüssigkeiten einige Zeit geschüttelt, um eine möglichst gleichmässige Vertheilung der Keime zu erzielen. Es wurden von *A*, B_1 und B_2 je 2 bis 6 Platten angefertigt.

Als Nährboden wählte ich Agar-Agar, weil Gelatine durch die im Koth befindlichen Mikroorganismen meist rasch verflüssigt, eine Zählung mithin bald unmöglich wird. Ausserdem hatte dies den Vortheil, dass die Platten im Brütofen bei Körpertemperatur auswachsen konnten. Die Auszählung erfolgte nach 4 bis 5 Tagen. Es wurde dann der Mittelwerth der so gewonnenen Zahlen festgestellt, und aus ihnen der Keimgehalt für 1 mg Koth berechnet. Da die Platten von *A* meist zu voll waren, so wurden nur die von B_1 und B_2 gewonnenen Zahlen berücksichtigt. Die verschiedenen Platten zeigten gewöhnlich gute Uebereinstimmung; zuweilen waren allerdings etwas beträchtlichere Schwankungen vorhanden, so dass z. B. aus gleichen Mengen der Kothaufschwemmung auf einer Platte die $1^1/_2$ bis 2 fache Colonieen-Zahl wie auf einer anderen wuchsen. Derartige Fehler sind indess bei solchen Versuchen kaum zu vermeiden.

[1] Während des Verreibens war die Kothaufschwemmung dem Hineinfallen von Luftkeimen ausgesetzt. Wie von vornherein zu erwarten war und durch Controlversuche bestätigt wurde, war indess die Zahl der auf diese Weise hinzukommenden Bacterien so gering, dass sie im Vergleich zu den grossen in der Aufschwemmung enthaltenen Mengen ohne Weiteres übergangen werden durfte.

Zuweilen kam es vor, dass sich ganze Complexe von Colonieen auf der Oberfläche oder in der Tiefe entwickelten; vermuthlich nahmen dieselben von grösseren, beim Zerreiben und Schütteln des Kothes nicht genügend getrennten Bacterienhaufen ihren Ursprung.

Mehrmals wurden zwei gleichzeitige Bestimmungen aus verschiedenen Partieen desselben Kothes vorgenommen, um zu sehen, ob die Vertheilung der Bacterien in demselben eine wenigstens annähernd gleichmässige wäre oder nicht.[1]

Beispiele.

Bestimmung II vom 4. Juni.

Zur Bestimmung verwendet:

0·435 grm Koth ad 200 grm Aq. sterilis. (*A*.)

Je 5 ccm von *A* mit sterilisirtem Wasser zur Gesammtmenge von je 100 verdünnt. (B_1 und B_2.)

Resultat:

A	B_1		B_2	
ca. 50 000 (3 Platten)	5 Tropfen	14 400	5 Tropfen	10 368
		13 728		11 050
	1 Tropfen	2 760		13 240
		1 920	1 Tropfen	2 200
		2 400		

Bestimmung II vom 15. Juli.

Zur Bestimmung verwendet:

0·494 grm Koth ad 100 grm Aq. sterilis. (*A*.)

Je 5 ccm von *A* mit sterilisirtem Wasser zur Gesammtmenge von je 100 verdünnt. (B_1 und B_2.)

Resultat:

A (2 Platten)		B_1		B_2	
1 Tropfen	14 400	5 Tropfen	3168	5 Tropfen	1800
	12 670		3456		
		1 Tropfen	512	1 Tropfen	532
			632		384

[1] Hierüber habe ich bei Sucksdorff keine Angaben gefunden. Trotzdem rechnet derselbe die von ihm für 1 mg gefundenen Werthe auf die gesammte Kothmenge um.

Zunächst stellte ich einige Versuche darüber an, ob bei genau gleich bleibender Quantität und Qualität der Nahrung die Zahl der entwickelungsfähigen Spaltpilze in den Fäces einigermassen constant bleibt.

Die Versuchspersonen waren von der Krankheit, derentwegen sie die Klinik aufgesucht hatten, genesen und hatten guten Appetit.

Emma Scholz erhielt vom 7. Juli ab eine gleichmässige, ihr zugewogene bezw. zugemessene Nahrung (im Ganzen pro Tag $^3/_4$ Liter Kaffee, $^1/_2$ Liter Milch, $^1/_4$ Liter Suppe, 2 Semmeln, 180 ^{grm} Brod, 100 ^{grm} gehacktes Rindfleisch,[1] 100 ^{grm} gekochten Schinken, 85 ^{grm} Butter). Der Stuhlgang erfolgte alle 1 bis 2 Tage; diese Nahrung erhielt Patientin bis zum 21. Juli. Am 15., 17. und 21. Juli wurden die Fäces untersucht.

Es ergaben sich für 1 ^{mg} Fäces:

15. Juli I. 40 406 Colonieen, II.[2] 25 002 Colonieen
17. „ I. 5 062 „ II.[2] 4 449 „
21. „ 19 478 „

Wilhelmine Klinkert erhielt vom 31. Mai ab eine gleichmässige, ihr zugewogene Nahrung. (Im Ganzen pro Tag $^3/_4$ Liter Kaffee, $^1/_2$ Liter Milch, $^1/_4$ Liter Suppe, 2 Semmeln, 200 ^{grm} Brod, 125 ^{grm} gehacktes Rindfleisch,[1] 125 ^{grm} gekochten Schinken, 160 ^{grm} Butter.) Die Stuhlgänge erfolgten alle 1 bis 2 Tage. Am 4. und 7. Juni wurden die Fäces untersucht.

Es ergaben sich für 1 ^{mg} Fäces:

4. Juni I. 444 860 Colonieen, II.[2] 510 880 Colonieen,
7. „ 11 988 „

(Fortsetzung des Versuches siehe später.)

Diese wenigen Zahlen reichen vollkommen hin, um zu zeigen, dass auch bei möglichst gleichmässiger Ernährung die Menge der entwickelungsfähigen Mikroorganismen in den Fäces an verschiedenen Tagen sehr erheblichen Schwankungen unterliegt; so betrug im zweiten Versuch am 7. Juni die Bacterienzahl für 1 ^{mg} Fäces ca. $^1/_{40}$ von derjenigen am 4. Juni. Grössere Uebereinstimmung zeigte die Ermittelung des Keimgehaltes an verschiedenen Stellen ein- und desselben Kothes, doch kamen auch hier bei anderen Versuchen (siehe z. B. unten die Bestimmung vom 11. Juni) sehr erhebliche Schwankungen vor.

Die Versuchsperson Klinkert erhielt vom 8. Juni an ihre Nahrung, von derselben Beschaffenheit und Quantität, wie seit Beginn der Versuchsreihe (31. Mai) in — soweit dies möglich — sterilisirtem Zustande. Es geschah dies, ähnlich wie in Sucksdorff's Versuchen, in der Weise, dass die festen Nahrungsmittel (soweit nöthig, fein zerschnitten) in die flüssigen hineingebracht und zu einem Brei verrührt wurden. [Semmel in

[1] Dasselbe wurde in einem Theil in der für die Patientin bestimmten Butter gebraten.

[2] Aus einer anderen Partie desselben Kothes.

Kaffee, resp. Milch, Fleisch und Butter (Mittags) in Brühe, Schinken, Brod und Butter (Abends) in $^1/_4$ Liter Wasser.]

Dieser „Nahrungsbrei“ wurde in einem mit Deckel versehenen Topfe gekocht und nach dem Beginn des Siedens noch 5 Minuten im Kochen gehalten.[1] Sobald derselbe dann genügend abgekühlt war, wurde er von der Versuchsperson mit sterilisirtem Löffel direct aus dem Topfe gegessen.

Der Versuch wurde — um einen etwaigen Einfluss der sterilisirten Nahrung um so deutlicher hervortreten zu lassen — abweichend von dem Vorgehen Sucksdorff's — auf eine ganze Woche ausgedehnt; untersucht wurden die Stuhlgänge am 11. Juni (3 Tage nach Beginn der Darreichung sterilisirter Nahrung), am 13., 14. und 16. Juni ($1^1/_2$ Tage nach dem Ende der Darreichung sterilisirter Nahrung). Die Resultate waren für 1 mg Fäces:

11. Juni	I.	48 674	Colonieen,	II.[2] 4596	Colonieen,
13. „	I.	1 256	„	II.[2] 1867	„
14. „		1 788	„		
16. „		42 100	„		

Bemerkenswerth ist zunächst, dass drei Tage nach Beginn des Versuches eine erhebliche Abnahme der Bacterien in den Fäces durchaus nicht zu constatiren war, während Sucksdorff, wie erwähnt, schon am zweiten Tage eine theilweise sehr erhebliche Verminderung (bis auf 53 für 1 mg Fäces) ihrer Zahl gefunden hatte. Am 6. und 7. Tage ist allerdings eine beträchtliche Reduction des Keimgehaltes zu constatiren; doch muss ich es unentschieden lassen, ob dies eine Wirkung der Zufuhr sterilisirter Nahrung oder eine zufällige Schwankung ist. Jedenfalls wurden Zahlen von 4 bis 5000 pro Milligramm (also nur 2 bis 3 mal so gross als die hier erreichten) gelegentlich auch bei gewöhnlicher Nahrungszufuhr constatirt (vergl. Versuch Scholz am 17. Juli); andererseits ist es aber doch auffällig, dass, nachdem die Darreichung sterilisirter Nahrung aufgehört hatte, der Keimgehalt der Fäces sofort wieder hoch anstieg. Eine sichere Entscheidung der Frage könnte nur durch weitere Versuche gegeben werden, die ich indess, da sie von dem eigentlichen Thema meiner Arbeit etwas abliegen, bisher nicht angestellt habe. Es kommen hierbei so mannigfache Ein-

[1] Hierdurch mussten die weniger widerstandsfähigen Mikroorganismen abgetödtet werden; freilich kommen ja gerade in Nahrungsmitteln, so besonders in der Milch, ungemein resistente Saprophyten vor, welche selbst durch mehrstündiges Kochen nicht vernichtet werden. Diese dürften indess auch bei den Versuchen Sucksdorff's, welcher die Speisen „während längerer Zeit“ kochen liess, verschont geblieben sein. Einige Proben des fertigen Nahrungsbrei's, von welchen ich Agarplatten machte, erwiesen sich übrigens als steril.

[2] Aus einer anderen Partie desselben Kothes.

flüsse[1] in Betracht, dass es nicht wunderbar wäre, wenn derartige Versuche, zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Personen ausgeführt, differente Resultate ergäben.

Weiterhin suchte ich zu ermitteln, ob β-Naphtol, welches von Bouchard in letzter Zeit als eines der besten Darmdesinficientien empfohlen wurde, im Stande sei, den Keimgehalt der Fäces wesentlich zu verringern. Wenn β-Naphtol wirklich in den von Bouchard angewandten Dosen eine vollständige Entwickelungshemmung im Darmcanal bewirkte, so müsste sich dieselbe, namentlich bei längerem Gebrauche des Mittels, durch eine erhebliche Verminderung der Bacterienzahl in den Fäces kundgeben. Klinkert erhielt am 16. und 17. Juni je 2·5^{grm}, am 18. Juni 3·5^{grm}, vom 19. bis incl. 27. Juni je 4·0^{grm} β-Naphtol, und zwar nach der Vorschrift Bouchard's in Dosen à 0·5^{grm} (in Oblaten) über den Tag gleichmässig vertheilt. Das Mittel wurde gut, ohne jede Beschwerde vertragen. Die Stuhlgänge rochen deutlich nach Naphtol, der Urin gab die bekannten, nach Einführung dieser Substanz auftretenden Reactionen. Auch während des Naphtolgebrauches erhielt die in dieser Beziehung ungemein genügsame Versuchsperson die gleiche, abgewogene Nahrung wie vorher.

Untersucht wurden die Stuhlgänge vom 18., 22. und 27. Juni. Die Resultate, berechnet für 1^{mg} Fäces, waren folgende (der besseren Uebersicht halber sind die früheren, bei derselben Versuchsperson ermittelten Zahlen nochmals wiederholt):

4. Juni I. 444 860 Colonieen, II. 510 880 Colonieen.
7. „ 11 988 „

Vom 8. bis incl. 14. Juni sterilisirte Nahrung.

11. Juni I. 48 674 Colonieen, II. 4596 Colonieen.
13. „ I. 1 256 „ II. 1867 „
14. „ 1 788 „
16. „ 42 100 „

Vom 16. bis incl. 27. Juni β-Naphtol, vom 19. an 4·0^{grm} täglich:

18. Juni I. 81 188 Colonieen, II. 73 928 Colonieen.
22. „ 19 557 „
27. „ I. 50 150 „ II. 65 823 „

Eine erkennbare Abnahme des Keimgehaltes der Fäces hat mithin unter 12 tägigem Gebrauche von β-Naphtol nicht stattgefunden. Schwankungen, wie sie während dieser Zeit vorkamen, wurden auch ohne Darreichung irgend eines Arzneimittels beobachtet. Da β-Naphtol in Desinfectionsversuchen ausserhalb des Organismus bei gleichen Dosen ein

[1] Vergl. S. 99 f.

stärkeres Desinficiens ist, als Naphtalin und Chinin, so erscheinen die positiven Resultate, welche Sucksdorff mit den letztgenannten Mitteln erhielt, oder zum mindesten die Deutung, welche er denselben giebt, sehr unwahrscheinlich. Erwähnen will ich noch, dass Thymol (in vier Tagen 25 grm) und Calomel, auf ähnliche Weise, jedoch ohne absolut gleichmässige Ernährung untersucht, ebenfalls negative Resultate ergaben.

Auch liegen bereits in der Litteratur anderweitige Versuche vor, welche wenig geeignet sind, die Angaben Sucksdorff's zu bestätigen. Besonders ist hier die schon früher citirte Arbeit Fürbringer's zu erwähnen. Um zu untersuchen, ob unter dem Einfluss von Naphtalin oder Calomel eine Verminderung der Keime in den Stuhlgängen seiner Typhuspatienten stattfände, übertrug Fürbringer jedesmal zwei Platinösen des dünnen, möglichst frischen Stuhlganges in 10 ccm sterilisirten Wassers, und fünf Oesen von dieser ersten Verdünnung in verflüssigte Gelatine, welche er dann entweder zu Platten ausgoss, oder in horizontal gestellten Reagensgläsern erstarren liess; die Zählung der Colonieen geschah meist am dritten Tage. Die Menge des so zur Einzelbestimmung verwendeten Kothes schätzt Fürbringer auf 0.008 mg; die Resultate schwankten — wie bei diesem Verfahren nicht anders zu erwarten — noch mehr als in den Bestimmungen von Sucksdorff und mir, nämlich für die genannte Menge Koth:

In genuinen Typhusstühlen zwischen . . .	6	und	ca.	2400
In den Naphtalin-Typhusstühlen zwischen. .	62	„	„	3400
In den Stühlen vor dem Calomelgebrauch zw.	89	„	„	2000
In den Calomelstühlen zwischen	66	„	„	2000[1].

Bei Berechnung der Mittelwerthe aus einer Anzahl solcher Bestimmungen fand Fürbringer allerdings die durchschnittliche Zahl der Bacterien unter Naphtalin- resp. Calomelgebrauch etwas verringert (auf 1 mg Fäces berechnet bei Naphtalin 90 000 : 112 000, bei Calomel 81 000 : 127 000), doch legt er selbst kein grosses Gewicht auf diese Abweichungen. Schon bei Besprechung der Resultate Sucksdorff's wurde darauf hingewiesen, dass arithmetische Mittelwerthe aus einer durchaus nicht grossen Zahl von Bestimmungen Angesichts so weitgehender Schwankungen von höchst zweifelhaftem Werthe sind. Aus diesem Grunde werden wir auch der Reduction von durchschnittlich 70 240 Keimen auf 21 680 (für 1 mg Fäces berechnet), welche Fürbringer bei nichttyphösen Kranken unter der Einwirkung der Kamphersäure (5·0 grm und darüber pro die) eintreten sah, keine wesentliche Bedeutung beilegen können.

[1] Näheres siehe a. a. O. S. 287 u. 257 ff.

Fürbringer selbst zieht aus seinen Versuchen im Vergleich mit denjenigen Sucksdorff's nur den Schluss, dass die Darmdesinfection bei Typhus viel schwieriger sein müsse als unter normalen Verhältnissen, da ja in Sucksdorff's Versuchen eine geringe Dosis Naphtalin eine so erhebliche Reduction der in den Fäces enthaltenen Bacterien bewirkt habe.

Später hat indess Sehrwald (34) — in einer Arbeit, durch welche er Fürbringer's negative Resultate zu widerlegen suchte — einen Versuch veröffentlicht, in welchem das Naphtalin auch bei einem Nicht-Typhösen durchaus nicht die starke Wirkung zeigte, welche Sucksdorff ihm zugeschrieben hatte. Ein Diabetiker, welcher „eine völlig gleiche und genau gemessene Nahrung“ (reine Fleischdiät) erhielt, bekam längere Zeit hindurch täglich 3 grm Naphtalin. „Während nun vorher der Keimgehalt der Fäces bei der angegebenen Versuchsanordnung im Durchschnitt 30000[1] betrug, ging die Zahl schon am zweiten Tage der Naphtalindarreichung auf 11421 Colonieen, also auf den dritten Theil etwa herab, und sank im weiteren Verlauf bis zum siebenten Tage auf 7290, also auf ein Viertel des ursprünglichen herunter. Von da an erfahren die Zahlen aber wieder einen Anstieg und am 14. Tage erreichen sie wieder die Höhe von 29484, also fast die nämliche, wie sie vor der Naphtalindarreichung bestanden hatte.“ Auf die Hypothese, welche Sehrwald zur Erklärung dieser Schwankungen aufstellt, braucht hier um so weniger eingegangen zu werden, als oben gezeigt wurde, dass auch ohne Einwirkung irgend eines Medicamentes bei völlig gleicher Ernährung und möglichst genauer Bestimmung der Bacterienmenge in den Fäces noch viel grössere Differenzen vorkommen. —

Thierversuche über die uns hier beschäftigende Frage liegen meines Wissens nur von E. Salkowski (32) und dessen Schüler Kumagawa (21) vor. Beide stellten ihre Versuche an Hunden an.[2] Kumagawa ermittelte (in einem Versuch), dass der Keimgehalt des Kothes unter Antifebrin-Gebrauch auf $^1/_{37}$ des „normalen“ verringert wurde; Salkowski fand (ebenfalls in einem Versuch), dass die Bacterienzahl der Fäces auch unter dem Gebrauch von Chloroformwasser eine zwar

---

[1] Auf welche Gewichtseinheit sich Sehrwald's Zahlenangaben beziehen, habe ich aus seiner Arbeit nicht mit Sicherheit ersehen können; vermuthlich (nach den Angaben auf S. 467) auf 5 mg.

[2] Die Versuchsanordnung wich insofern von derjenigen der bisher erwähnten Autoren ab, als meist die Gesammtmenge des Kothes zu einer Aufschwemmung verrührt wurde; 1 bis 5 ccm der letzteren dienten dann zur quantitativen Untersuchung. Beim Menschen wäre dieses Verfahren wegen der in Betracht kommenden Kothmengen kaum durchführbar.

weniger starke, aber seiner Ansicht nach doch recht beträchtliche Abnahme erfährt. Doch findet man in diesen Arbeiten keine Angaben darüber, innerhalb welcher Grenzen sich der „normale" Keimgehalt des Hundekothes bewegt.

Ursprünglich lag es in meiner Absicht, ausgedehntere Versuche über den Einfluss verschiedener Arzneimittel auf die Zahl der entwickelungsfähigen Bacterien in den Fäces anzustellen. Indess musste ich mich mehr und mehr davon überzeugen, dass diese Methode sehr wenig geeignet ist, um zu einem Urtheil über etwaige Desinfectionswirkungen im Darmcanal zu gelangen. Die Schwankungen des Keimgehaltes in den Fäces sind, auch wenn die Bestimmungen mit möglichster Genauigkeit angestellt werden, (beim Menschen wenigstens) so gross, dass nur sehr erhebliche Differenzen und oft wiederholte Versuche ein positives Resultat sicher stellen können. Negativen Resultaten aber könnte immer entgegen gehalten werden, dass durch das beim Versuch verwendete Desinficiens im Darmcanal sehr viele, weniger widerstandsfähige Bacterien — z. B. auch etwa darin enthaltene Infectionserreger — abgetödtet worden sein könnten, während doch die Gesammtzahl der — in ihrer Mehrzahl vielleicht gerade aus überaus widerstandsfähigen Saprophyten bestehenden — Kothbacterien nicht merklich verringert zu werden brauchte.[1]

Indess, auch wenn die Ermittelung der Gesammtzahl der Kothbacterien weniger schwankende Werthe lieferte, und selbst wenn sie rascher und müheloser zu bewerkstelligen wäre, als dies thatsächlich der Fall ist, so weist doch gerade die zuletzt angestellte Ueberlegung darauf hin, dass derartige Zahlenwerthe sowie ihre etwaige Verminderung durch Medicamente von ganz untergeordnetem Interesse für therapeutische Bestrebungen sind. Abgesehen davon, dass — aus den bereits angeführten Gründen — Veränderungen dieser Zahlen nur sehr unvollkommene Schlüsse auf das Verhalten der Mikroorganismen im Darmcanal gestatten, so wäre doch selbst eine Verminderung der Gesammtzahl aller Darmbacterien nicht das Wesentliche, was wir durch Darmdesinfection erreichen wollen. Ob sich im Darmcanal einige Milliarden mehr oder weniger von gänzlich harmlosen, aber gegen Antiseptica besonders widerstandsfähigen Saprophyten aufhalten, ist schliesslich ganz ohne Belang; für therapeutische Zwecke wäre es vollkommen genügend,

---

[1] Um diesem Einwande zu begegnen, hat Fürbringer (a. a. O.) hervorgehoben, dass ein Theil der von ihm aus Calomel- und Naphtalinstühlen gezüchteten Saprophyten gegen Carbolsäure empfindlicher waren als Typhusbacillen.

wenn wir die im Darmcanal befindlichen **pathogenen** Bacterien, von denen einige, wie wir wissen, eine nur verhältnissmässig geringe Resistenz gegen Desinfectionsmittel haben, vernichten (oder mindestens ihre Entwickelung dauernd hemmen) könnten. Es ist dies derselbe Gesichtspunkt, der für die Desinfection der Fäces ausserhalb des Organismus schon seit einiger Zeit Berücksichtigung gefunden hat.

Aus diesen Gründen habe ich die eben besprochene Methode nicht weiter angewendet, sondern nach einer anderen gesucht, welche, wie ich glaube, den eben formulirten Anforderungen besser genügt. Weiteres hierüber wird in dem letzten Abschnitt (V) dieser Arbeit mitgetheilt werden.

IV.

Im Laufe der letzten Jahre haben verschiedene Forscher versucht, auf chemischem Wege über die Wirkung von Desinfectionsmitteln im Darmcanal Aufschluss zu erlangen. Wenn es sich um Bacterien handelt, welche genügend charakterisirte Stoffwechselproducte liefern, so muss die quantitative Bestimmung der letzteren einen Massstab für den Umfang ihrer Thätigkeit abgeben; eine Verminderung der Stoffwechselproducte unter dem Einfluss eines Arzneimittels wird auf eine Einschränkung ihrer Thätigkeit schliessen lassen. Freilich lässt sich auf diesem Wege eine Entscheidung darüber, ob Abtödtung oder Entwickelungshemmung vorliegt, nicht erzielen, da letztere, ja selbst nur „partielle Entwickelungshemmung" (d. h. Aufhebung der Fähigkeit, die betreffenden Stoffwechselproducte zu erzeugen) denselben chemischen Effect haben muss, wie vollständige Abtödtung.

Unter den Bacterien des Darmcanales sind es vor Allem diejenigen der Eiweissfäulniss, welche charakteristische, der quantitativen Bestimmung zugängliche Stoffwechselproducte liefern; von den letzteren eignen sich hierzu namentlich die in die Gruppe der aromatischen Substanzen gehörigen: Phenol, Indol, Scatol, p-Kresol u. s. w. Von ihnen hat Baumann (2) festgestellt, dass sie unter normalen Verhältnissen nur im Darm und ausschliesslich durch die Fäulniss in demselben gebildet werden; ferner, dass sie durch die Nieren als Salze von Aether-Schwefelsäuren ausgeschieden werden.[1] Freilich werden die genannten Fäulnissproducte nicht allein durch die Nieren[2] und durch diese nicht ausschliesslich als gepaarte Schwefel-

---

[1] Dieser Satz gilt für pathologische Verhältnisse nur dann, wenn sich nicht auch an anderen Körperstellen als im Darm Fäulnissvorgänge abspielen.

[2] Kast (17) hat gezeigt, dass auch der Schweiss gepaarte Aetherschwefelsäuren enthält.

säuren[1] ausgeschieden; jedoch scheinen die den Körper auf anderem Wege oder in anderer Form verlassenden Mengen nur sehr gering zu sein.

Gestützt auf die Untersuchungen Baumann's hat man nun theils das Verhältniss der Aetherschwefelsäuren zur präformirten Schwefelsäure im Harn, theils die absolute Tagesmenge der gebundenen Schwefelsäuren als Massstab der Darmfäulniss angesehen. Das letztere Vorgehen ist, worauf besonders Fr. Müller (26) hingewiesen hat, unzweifelhaft das richtigere, da sich der Quotient Aether-Schwefelsäuren: präformirte Schwefelsäure auch bei gleich bleibender Darmfäulniss mit der Gesammtmenge der präformirten Schwefelsäure ändern muss.

Ein Punkt verdient aber hierbei noch besondere Berücksichtigung: Indem wir die Menge der im Harn ausgeschiedenen Aetherschwefelsäuren als Maass der Darmfäulniss ansehen, berücksichtigen wir nur den resorbirten Antheil der aromatischen Fäulnissproducte. Nun wissen wir aber, dass ein Theil des gebildeten Indols, Scatols u. s. w. nicht resorbirt wird, sondern mit den Fäces den Organismus verlässt; dieser nicht resorbirte Antheil muss mit den Verhältnissen der Resorption im Darmcanal wechseln. Hieraus folgt, dass bei ein und demselben Umfange der Darmfäulniss die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren im Harn je nach den Bedingungen der Darmresorption verschieden ausfallen kann; nur wenn diese Bedingungen wenigstens nahezu constant bleiben, oder wenn der Einfluss ihrer Aenderungen festgestellt werden kann, vermag man aus Unterschieden in den Tagesmengen der gebundenen Schwefelsäure sichere Schlüsse auf das Verhalten der Darmfäulniss zu ziehen.

Die Resorption muss weiterhin auch auf den Umfang der Darmfäulniss selbst einen weitgehenden Einfluss ausüben, wie dies besonders Kast (18) hervorgehoben hat. „Es kann vorkommen, dass die intensive Aufsaugungsthätigkeit des Darmes gegenüber einem leicht assimilirbaren Nährmaterial den Fäulnissbacterien ihr Object rasch entführt . . . . . .“ Andererseits liegt die Möglichkeit vor, dass in Folge geschädigter Resorption die fäulnissfähigen Eiweisskörper länger als gewöhnlich der Wirkung der Darmbacterien ausgesetzt sind. Daher kann, wie bereits Morax (25) betont

[1] Die Verbindungen von Indol u. s. w. mit Glycuronsäure kommen, soweit wir wissen, unter normalen Verhältnissen nur in sehr geringer Menge im Harn vor. Für das Phenol hat Salkowski (31) darauf hingewiesen, dass dasselbe nicht vollständig an Schwefelsäure gebunden im Harn erscheint, sondern dass mindestens die Hälfte desselben oxydirt wird. Allein, wie er selbst hinzufügt, scheint es nach Versuchen von Schaffer (*Journal für praktische Chemie*, N. F., Bd. XVIII, S. 282), dass auch diese Oxydationsproducte des Phenols so gut wie vollständig als Aetherschwefelsäuren zur Ausscheidung gelangen.

hat, die Darmfäulniss zunehmen, wenn die Resorption der Darmschleimhaut gehemmt oder unterdrückt wird.

Unter normalen Verhältnissen dürfte die Voraussetzung, dass die Resorption im Darmcanal, insbesondere auch diejenige der aromatischen Fäulnissproducte, an verschiedenen Tagen als nahezu gleichmässig zu betrachten sei, gestattet sein, wenngleich die keineswegs unerheblichen Schwankungen, welche die absolute Tagesmenge der gebundenen Schwefelsäure bei Gesunden auch unter gleich bleibender Nahrung zeigt, möglicherweise nicht allein auf Verschiedenheiten in der Intensität der Darm-Fäulniss, sondern auch auf solchen in der Darm-Resorption beruhen dürften. Inwieweit aber Aenderungen der Darmresorption unter pathologischen Verhältnissen und vollends bei der Einwirkung von Arzneimitteln — welche zum Theil die Darmresorption sicher in sehr erheblichem Maasse beeinflussen — in Frage kommen, das ist bisher durchaus nicht von allen Autoren, die sich mit Arbeiten über die Ausscheidungsgrösse der gebundenen Schwefelsäuren beschäftigt haben, genügend berücksichtigt worden.

Endlich kommen bei Kranken, speciell bei Nierenkranken, ausserdem noch Unregelmässigkeiten in der Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren durch die Nieren in Betracht, worauf neuerdings C. v. Noorden (27) die Aufmerksamkeit gelenkt hat.[1] —

Von den zahlreichen Untersuchungen über diesen Gegenstand[2] können wir an dieser Stelle nur diejenigen erwähnen, welche darauf ausgehen, die Beeinflussung der Darmfäulniss durch Arzneimittel auf diesem Wege zu studiren.

Baumann selbst hatte in seiner grundlegenden Arbeit bereits gezeigt, dass, wenn man einem hungernden Hunde Calomel in grossen Dosen giebt, nach einigen Tagen die Aetherschwefelsäuren vollkommen aus dem Harn verschwinden. Dieser Versuch konnte so gedeutet werden, dass das Calomel, dessen fäulnisswidrige Eigenschaften schon früher Voit (37) und kurz vorher Wassilieff (39) nachgewiesen hatten, im Darmcanal antiseptisch wirke. Allein schon die Versuche, welche bald darauf Baumann's Schüler, Morax (25), veröffentlichte, zeigten deutlich, dass die eben erwähnte Wirkung des Calomel jedenfalls weniger auf seine desinficirende Eigenschaft, als auf die von ihm bewirkte ausgiebige Darmentleerung

---

[1] Auch unter normalen Verhältnissen zeigt die Ausscheidung der gebundenen Schwefelsäure im Laufe von 24 Stunden erhebliche Schwankungen [vgl. Rovighi (30)]. Daher ist eine Berücksichtigung des gesammten täglichen Harnquantums nothwendig, wie dies auch in letzter Zeit Seitens der meisten Autoren geschehen ist.

[2] Vergl. die Uebersicht der einschlägigen Litteratur bei G. Hoppe-Seyler (15) und A. Rovighi (30).

(Entfernung des fäulnissfähigen Materials aus dem Darm) zurückzuführen ist. Wenn der zu diesen Versuchen verwendete Hund während der Behandlung mit Calomel seine gewöhnliche Nahrung weiter erhielt, so trat zwar nach dem Eintritt starker Durchfälle eine erhebliche Abnahme der Aetherschwefelsäuren im Harn ein; doch stieg ihre Menge, nachdem die Entleerungen aufgehört hatten, trotz fortgesetzter Darreichung von Calomel auf ihren früheren Werth wieder an. Wurde dem Hunde die Nahrung gänzlich entzogen und gleichzeitig Calomel gegeben, so war das Resultat ganz ähnlich wie in dem Versuche Baumann's.

Beim Menschen erwies sich das Calomel in den angewendeten Dosen (bis 0·75 ^{grm}) ohne deutliche Wirkung auf die Ausscheidungsgrösse der gebundenen Schwefelsäuren. Ricinusöl bewirkte eine vorübergehende Vermehrung derselben.

Ferner untersuchte Morax die Wirkung des Jodoform und des Bismuthum subnitricum. Beide Mittel wurden nur beim Hunde angewendet (je ein Versuch). Jodoform in sehr grossen Dosen (5 ^{grm} pro die) bewirkte eine merkliche Abnahme der Aetherschwefelsäuren; dass die angewendeten Gaben nicht ohne toxische Wirkung waren, beweist der Umstand, dass der Hund bereits am zweiten Versuchstage seinen Appetit verlor und am Ende des Versuchs „ziemlich afficirt“ war. Bismuthum subnitricum (5 ^{grm} pro die) war ohne erkennbare Wirkung auf die Ausscheidung der gebundenen Schwefelsäuren und wirkte ebenfalls toxisch.

Versuche am Menschen stellte dann weiterhin Steiff (35) unter der Leitung von Fr. Müller an. Calomel (0,3 ^{grm} 2 bis 3 mal pro die) erwies sich auch in seinen Versuchen ohne Einfluss auf die Menge der Aetherschwefelsäuren im Harn. Campher (3 mal 0·3 ^{grm} pro die) bewirkte in zwei unter vier Fällen eine nicht sehr erhebliche Verminderung derselben, welche erst 1 bis 3 Tage nach Eingabe des Mittels bemerkbar wurde. Steiff wies besonders darauf hin, dass bei derartigen Versuchen die Nahrung eine ganz gleichmässige sein müsse, weil nach den Beobachtugen von Fr. Müller und Hirschler reichliche Zufuhr von Kohlehydraten die Eiweissfäulniss im Darmcanal erheblich herabsetzt.

In jüngster Zeit erschien eine Arbeit von A. Rovighi (30) aus dem Baumann'schen Laboratorium, deren Resultate im Wesentlichen folgende sind: Terpentinöl und Campher — sowie andere zu dieser Gruppe gehörige Substanzen — bewirkten beim Hunde in grossen Gaben (6 ^{grm} Terpentinöl, resp. 5 bis 10 ^{grm} Campher pro die) eine merkliche, theilweise sogar erhebliche Verminderung der gepaarten Schwefelsäuren im Harn. Beim Menschen (4 ^{grm} Terpentinöl, resp. 3 ^{grm} Campher in 24 Stunden) war die Wirkung weit geringer. Rovighi hebt bezüglich des Campher

selbst hervor, dass „um ersichtliche Wirkungen auf die Fäulnissvorgänge im Darm hervorzurufen, weit grössere Gaben davon nöthig wären, als der Mensch für gewöhnlich gut verträgt.“ — Tanninklystiere waren ohne erheblichen Einfluss auf die Ausscheidung der gebundenen Schwefelsäuren. Borsäureklystiere (1 bis $1\frac{1}{2}$ Liter einer 3 procent. Lösung) verminderten dieselbe in zwei Fällen merklich, hatten jedoch sehr unangenehme Intoxicationserscheinungen (Erbrechen, heftige Leibschmerzen und zwei- bis dreitägiges Unwohlsein) zur Folge. — Karlsbader Salz und Marienbader Wasser riefen in den ersten Tagen eine Vermehrung, dann eine Verminderung der Aetherschwefelsäuren hervor. — Kefyr ($1\frac{1}{2}$ Liter pro Tag) bewirkte in einem Versuch eine Verminderung derselben, und liess die (vorher schwach vorhandene) Indoxylreaction aus dem Harn verschwinden.

Schliesslich sei noch aus einer soeben veröffentlichten Arbeit Biernacki's (3) die Angabe erwähnt, dass Darreichung von Salzsäure („ein oder zwei Löffel“ einer Lösung 4·0 : 180·0, jedesmal nach dem Essen) bei Nephritiskranken eine Abnahme der Aether-Schwefelsäuren im Harn bewirken soll. Calomel (0·6 pro die, bei Icterus angewendet) hatte auch in seinen Versuchen keine Verringerung derselben zur Folge.

Das sind im Wesentlichen die bisher auf diesem Wege erlangten Ergebnisse[1]. Wie man sieht, sind die beim Menschen gewonnenen Resultate bisher nicht sehr erheblich, auch zeigten bei einem Theil derjenigen Versuche, bei welchen etwas stärkere Wirkung erzielt wurde, unangenehme Symptome verschiedener Art, dass die angewendeten Dosen auf die Versuchspersonen bereits toxisch wirkten. Im Thierexperiment ist der bemerkenswerthe Erfolg, welchen Baumann durch Calomel erzielte, mit anderen Mitteln bisher nicht erreicht worden; und gerade jener Erfolg des Calomel ist, wie wir sahen, im Wesentlichen auf die gründliche, darmentleerende Wirkung des Mittels zu beziehen.

Viele der zur Darmdesinfection empfohlenen Mittel, wie Naphtalin, die Naphtole, Phenol, Salol u. a. der aromatischen Reihe angehörigen Körper, können auf diesem Wege bezüglich ihrer Wirksamkeit im Darmcanal nicht untersucht werden, weil sie theilweise mit Schwefelsäure gepaart im Harn ausgeschieden werden.[2] —

[1] Ueber eigene, diesbezügliche Versuche soll nach weiterer Fortführung derselben später berichtet werden.

[2] Man kann den Einfluss dieser Medicamente auf die Ausscheidung der einzelnen Componenten, z. B. des Indoxyls, bestimmen; so fand Ortweiler (28), dass Naphtalin den Indicangehalt des Urins nicht merklich beeinflusst. Doch ändern sich die Ausscheidungsgrössen der einzelnen Fäulnissproducte bekanntlich nicht in übereinstimmender Weise [Brieger (7)].

Es erübrigt noch, diese Methode mit der im vorigen Abschnitt besprochenen zu vergleichen. Von vornherein ist klar, dass die Resultate beider nicht völlig übereinstimmen können. Abgesehen davon, dass es, wie Salkowski (32) hervorgehoben hat, bisher nicht festgestellt ist, ob die Menge der Fäulnissproducte proportional der Zahl der sie erzeugenden Bacterien ist, kommt auch in Betracht, dass Abtödtung und Entwickelungshemmung die Zahl der Bacterien ganz anders beeinflussen müssen, als die Menge der Stoffwechselproducte: auf letztere wirkt, wie bereits oben erwähnt, eine selbst nur „partielle Entwickelungshemmung“ ebenso, wie vollständige Abtödtung; die Zahl der Bacterien dagegen braucht durch „partielle Entwickelungshemmung“ gar nicht vermindert zu werden, und wird es auch durch totale in geringerem Grade, als durch Abtödtung. Endlich — und dies ist von besonderer Wichtigkeit — handelt es sich bei der „chemischen Methode“ immer nur um die Bacterien der Eiweissfäulniss; nun kann aber Einschränkung der Eiweissfäulniss (z. B. durch vermehrte Zufuhr von Kohlenhydraten) zu Stande kommen, ohne dass die Gesammtzahl der Bacterien irgendwie verringert zu werden braucht.

Dieser letztere Gesichtspunkt ist es auch, der uns davon abhalten muss, die auf solchem Wege gewonnenen Resultate ohne Weiteres für die Therapie infectiöser Darmerkrankungen zu verwerthen. Cholera- und Typhusbacillen können sich gegen die angewendeten Mittel anders verhalten, als die Saprophyten der Eiweissfäulniss. Desinfectionsversuche haben gezeigt, dass letztere im Allgemeinen gegen Antiseptica resistenter sind, als die eben genannten pathogenen Bacterien. Man könnte deshalb geneigt sein, aus positiven Resultaten der chemischen Methode Schlüsse a fortiori bezüglich dieser Infectionserreger zu ziehen, während allerdings negativen Resultaten eine Beweiskraft nicht zukäme.

Sicherer würden unsere Schlussfolgerungen auf diesem Wege werden, wenn es gelänge, specifische Producte der pathogenen Bacterien im Harn quantitativ nachzuweisen.[1] Aber auch dann käme der oben näher erörterte Einwand in Betracht, dass nämlich die Ausscheidungsgrösse derartiger Stoffwechselproducte im Harn durchaus nicht allein von dem Umfange der Bacterienthätigkeit im Darmcanal, sondern auch von anderen Factoren, hauptsächlich von dem Verhalten der Darmresorption abhängt. Durch gleichzeitige Bestimmung der im Harn und Koth ausgeschiedenen Stoffwechselproducte liesse sich indess diese Fehlerquelle wenigstens verringern.

---

[1] Vergl. Kast a. a. O. (18).

Auf scheinbar ähnlichem Wege hat **Bouchard** (5) versucht, die Wirksamkeit seiner „antisepsie intestinale" zu beweisen. Bei seinen Untersuchungen über die toxische Wirkung des Urins und der Fäces fand er, dass die Giftigkeit beider Excrete unter dem Einfluss von Kohle, Jodoform, Naphtol u. s. w. erheblich abnahm. Es würde an dieser Stelle zu weit führen, wenn wir näher auf die Methodik und die Resultate **Bouchard's** eingehen wollten. Jedenfalls unterscheiden sich seine Untersuchungen in einem sehr wesentlichen Punkte von den eben besprochenen: Während es sich bei den letzteren um chemisch wohl characterisirte Bacterienproducte handelt, arbeitet **Bouchard** mit einem Gemenge verschiedener toxischer Substanzen, über deren Natur und Ursprung das fast ausschliesslich benützte Thier-Experiment keinen genügenden Aufschluss zu geben vermag.

V.

Um eine etwaige Abtödtung pathogener Mikroorganismen im Darmcanal unter dem Einflusse antiseptischer Mittel festzustellen, könnte man zu ermitteln versuchen, ob bei dieser Behandlungsweise die Infectionserreger dauernd aus den Fäces verschwinden. Bei derartigen Versuchen käme unter den bisher näher erforschten Bacterien aus leicht ersichtlichen Gründen für uns nur der Typhusbacillus in Frage. Indess ist bekanntlich zum Nachweise desselben in den Stuhlgängen ein sehr umständliches und zeitraubendes Verfahren nothwendig.

Daher erschien es richtiger, wollte man sich einerseits den natürlichen Verhältnissen möglichst nähern, andererseits leicht zu ermittelnde Versuchsresultate erhalten, einen **Saprophyten von charakteristischem Wachsthum und bekannter Resistenz gegen Antiseptica zu derartigen Versuchen zu benützen.** Da nun keine der gewöhnlich im Darmcanal vorkommenden Bacterienarten in Culturen ein besonders charakteristisches Aussehen besitzt, so ergab sich die Nothwendigkeit, einen derartigen Mikroorganismus in den Darmcanal einzuführen.

Als am leichtesten kenntlich mussten naturgemäss vor allen die farbstoffbildenden Mikroorganismen in Betracht kommen. Unter diesen wählte ich den **Bacillus prodigiosus.** Dieser erfüllt in der That alle Anforderungen, welche man von vornherein für derartige Versuche stellen muss:

1. Er ist bei der inneren Darreichung völlig unschädlich.

2. Er ist wegen seiner charakteristischen Farbstoffbildung durch Cultur leicht nachweisbar und von allen anderen in den Fäces vorkommenden Bacterienarten zu unterscheiden.

3. Er ist bezüglich seiner Widerstandsfähigkeit gegen Antiseptica sehr wohl mit gewissen, pathogenen Mikroorganismen, speciell mit dem Typhusbacillus vergleichbar.

4. Er vermag auch bei Sauerstoffmangel und bei Körpertemperatur zu leben; es war also zu erwarten, dass er sich — mindestens für kürzere Zeit — im Innern des Darmcanales lebensfähig erhalten würde.

Die völlige Unschädlichkeit des Prodigiosus, auch bei Einführung sehr reichlicher Mengen, war durch frühere Erfahrungen bereits festgestellt; um ganz sicher zu gehen, habe ich mich hiervon, ehe ich anderweitige Versuche anstellte, an mir selbst überzeugt.

Ferner untersuchte ich die Widerstandsfähigkeit des Prodigiosus gegenüber demjenigen Desinficiens, welchem er auch im Organismus bei der Einführung in den Darmcanal begegnen musste, der Salzsäure. Da bei Desinfectionsversuchen mit Säuren die Beschaffenheit des Mediums, in welchem dieselben angestellt werden, besonders sein Gehalt an säurebindenden Substanzen (vor allem Eiweisskörpern) von grösster Bedeutung ist,[1] so habe ich Lösungen von genau bestimmter Zusammensetzung, nämlich ausser reinen HCl-Lösungen, solche mit 1 und 2 Procent Witte'schen Peptons[2] benützt.

Die Desinfectionsversuche wurden im Thermostaten bei 37° angestellt. Die unten folgende Tabelle giebt die nach $^1/_2$, 2, 6 Stunden ermittelten Resultate; zum Vergleich stelle ich daneben die Resultate analoger, mit den Bacillen der Cholera und des Typhus angestellter Versuche, welche ich der im Laboratorium der hiesigen Klinik angefertigten Arbeit Hamburger's (14) entnehme.

Es bedeutet:

0 = vollständige Abtödtung,
\+ = spärliches Wachsthum,
++ = reichliches Wachsthum.

[1] Näheres hierüber siehe bei Hamburger (14) und Kabrhel (16.)

[2] Dasselbe besteht, wie bekannt, hauptsächlich nicht aus eigentlichen Peptonen, sondern aus Albumosen; in Folge seiner Darstellungsweise enthält es gewöhnlich Spuren von HCl (ca. 0·002 Procent), ein Umstand, der bei Desinfectionsversuchen mit geringen Salzsäure-Concentrationen natürlich berücksichtigt werden muss. — Gewöhnliche ($7^1/_2$ Procent) Nährgelatine bindet Salzsäure etwa 3 mal so stark, Nährbouillon etwa 2 mal so stark als eine 2 procentige Lösung des Witte'schen Peptons. Daher ergeben sich beträchtliche Unterschiede bei Desinfectionsversuchen mit Säuren, je nachdem man dieselben in Gelatine, Bouillon oder Peptonlösungen verschiedener Concentration anstellt. Menschlicher Mageninhalt, eine Stunde nach einem Ewald'schen Probefrühstück ausgehebert, enthält etwa soviel säurebindende Substanzen, wie einer 1 procentigen Lösung Witte'schen Peptons entspricht. (Vergl. Hamburger, a. a. O.)

Bacillus der Cholera asiatica.

		25 Min.	2 Stunden	6 Stunden
0·025 Procent HCl	+ 0 Pepton	0	0	0
	+ 1 Procent Pepton	+	0	0
	+ 2 „ „	+	0	0
0·0375 Proc. HCl	+ 0 Pepton	0	0	0
	+ 1 Procent Pepton	0	0	0
	+ 2 „ „	+	0	0

Bei höheren Concentrationen der HCl fand auch bei Zusatz von 2 Procent Pepton kein Wachsthum mehr statt.

Bacillus prodigiosus.

		$^1/_2$ Stunde	2 Stunden	6 Stunden
0·025 Procent HCl	0 Pepton	0	0	0
	+ 1 Procent Pepton	++	++	0
	+ 2 „ „	++	++	0
0·05 Procent HCl	0 Pepton	0	0	0
	+ 1 Procent Pepton	++	0	0
	+ 2 „ „	++	+	0
0·1 Procent HCl	0 Pepton	0	0	0
	1 Procent Pepton	0	0	0
	2 „ „	0	0	0

Bacillus des Typhus abdominalis.

		$^1/_2$ Stunde	2 Stunden	6 Stunden
0·05 Procent HCl	0 Pepton	0	0	0
	1 Procent Pepton	++	++	+
	2 „ „	++	++	++
0·1 Procent HCl	0 Pepton	0	0	0
	1 Procent Pepton	0	0	0
	2 „ „	++	+	+
0·2 Procent HCl	0 Pepton	0	0	0
	1 Procent Pepton	0	0	0
	2 „ „	0	0	0

Die hier mitgetheilten Resultate bedürfen vielleicht insofern einer kleinen Correctur, als dieselben mittelst Gelatine-Platten (bei Zimmertemperatur) gewonnen wurden. Neuere Versuche [siehe bes. Boer (4)] haben gezeigt, dass man in Bouillonculturen, die bei 37° gehalten werden, noch Wachsthum erhalten kann, wenn auf Gelatine bei Zimmertemperatur kein Wachsthum mehr beobachtet wird.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass der Prodigiosus gegen Salzsäure zwar nicht so empfindlich wie der Cholerabacillus, jedoch weniger widerstandsfähig als der Typhusbacillus ist.[1]

Zunächst war nun festzustellen, wie sich der Prodigiosus bei Einführung in den Magendarm-Canal des Menschen verhält. Es wurden Aufschwemmungen von gut entwickelten Agar-Agar-Culturen (auf schräger Fläche) mit sterilem Wasser hergestellt; die Culturen waren bei Zimmertemperatur gewachsen und zeigten demgemäss meist reichliche Farbstoffproduction. Die Aufschwemmung wurde den Versuchspersonen in der Mittag- oder Abendsuppe[2] verabreicht. Nachdem letztere bis auf 40° abgekühlt war, wurde die Aufschwemmung hineingegossen und durch Umrühren gleichmässig vertheilt. Etwas grössere Mengen derselben ertheilten der Suppe eine (je nach der Farbstoffproduction der Culturen mehr oder minder starke) Rosafärbung. Eine der Versuchspersonen gab an, dass die Suppe etwas weniger gut schmecke als sonst, die meisten konnten keinen Unterschied finden.

Die Stuhlgänge der Versuchspersonen kamen sofort nach der Entleerung aus dem Nachtstuhle oder Unterschieber in grosse Gläser (Uringläser), deren Oeffnung durch einen Wattebausch verschlossen war, und welche vorher im Dampfofen sterilisirt worden waren. Ferner wurde nach jeder Stuhlentleerung der von der Versuchsperson benützte Nachtstuhl resp. Unterschieber gereinigt, mit roher Carbolsäure desinficirt und diese dann durch reichliches Spülen mit Wasser entfernt. Eine Vermischung der zu verschiedenen Zeiten entleerten Stuhlgänge, oder eine nachträgliche Beimengung von Prodigiosuskeimen zu denselben war mithin ausgeschlossen.

Die bacteriologische Untersuchung erfolgte, wenn thunlich, bald nach der Entleerung, häufig genug (z. B. wenn die Stuhlgänge in der Nacht erfolgt waren) erst einige Stunden später. Versuche zeigten, dass, wenn Prodigiosuskeime in den frischentleerten Stuhlgängen enthalten waren und letztere selbst mehrere Tage lang bei Zimmertemperatur aufgehoben wurden, der Prodigiosus auch nach dieser Zeit nachweisbar war. Es wurden nun mit einer Platinöse aus verschiedenen Theilen des Stuhlganges kleine Partikelchen entnommen, in Reagensgläser mit verflüssigtem Agar-Agar gebracht und in demselben mit Hülfe eines starken Platindrahtes

---

[1] Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass das relative Verhalten der drei Bacillenarten gegenüber anderen Antisepticis ein anderes sein kann.

[2] Das gewöhnlich in der Klinik verabreichte Quantum der Suppe beträgt ca. 400^{ccm}.

möglichst zerdrückt und vertheilt.[1] Der Agar wurde dann zu Platten ausgegossen, welche bei Zimmertemperatur auswuchsen. (Bei 37° bildet der Prodigiosus bekanntlich keinen Farbstoff).

Es zeigte sich nun sehr bald, dass man nicht zu kleine Mengen der Aufschwemmung einführen darf, wenn der Prodigiosus in den Fäces nachweisbar werden soll. Als ich den Versuchspersonen Anfangs nur die Aufschwemmung von 1 bis 3 Reagensglasculturen gab, gelang es mir nicht, in den darnach entleerten Stuhlgängen Prodigiosuscolonieen zu finden. Später züchtete ich den Prodigiosus in weiteren Reagensgläsern (3 bis 4 cm Durchmesser) ebenfalls auf schräger Fläche und gab den Versuchspersonen die Aufschwemmung von 4 bis 7 derartigen Culturen. Nunmehr erhielt ich positive Resultate. In einzelnen Fällen, in denen Diarrhöen bestanden, gelang es schon in den 3 bis 4 Stunden nach der Einführung entleerten Stuhlgängen den Prodigiosus aufzufinden, bei normaler Darmfunction war dies erst später der Fall. Meist enthielten nur die innerhalb 24 bis 30 Stunden nach der Einführung der Aufschwemmung entleerten Stuhlgänge Prodigiosuscolonieen.[2] Falls innerhalb der genannten Zeit mehrere Stuhlgänge erfolgten, so enthielt zuweilen nur ein Theil derselben Prodigiosuskeime. Kam während der ersten 30 Stunden nach der Einführung überhaupt kein Stuhlgang, so war in den später entleerten der Prodigiosus gewöhnlich nicht nachzuweisen.

Dies spricht dafür, dass derselbe im menschlichen Darmcanal rasch entweder zu Grunde geht oder wenigstens die Fähigkeit verliert, (bei Zimmertemperatur) Farbstoff zu bilden. Dass letzteres unter dem Einfluss verschiedener Momente leicht eintritt, ist aus früheren Untersuchungen bekannt.

Schottelius (33) fand, dass der Prodigiosus, wenn er längere Zeit (20 bis 30 Tage) unter wiederholten Uebertragungen bei 37° gezüchtet wird, nach dieser Zeit auch bei gewöhnlicher Temperatur nicht mehr, oder wenigstens nur in einem kleinen Theil seiner Colonieen Farbstoff zu bilden im Stande ist. Auch der Aufenthalt in sauren Nährlösungen bewirkt eine Abschwächung und sogar einen vorübergehenden Verlust der Farbstoffproduction. [Wasserzug (38), Kübler (19)].

---

[1] Agar-Agar wurde zu diesen Versuchen gewählt, um Verflüssigung des Nährbodens zu vermeiden. Es wurde immer nur soviel Koth in einem Reagensgläschen vertheilt, dass bloss eine leichte Trübung des Agar resultirte, damit die Platten nicht zu voll würden und nicht etwa vereinzelte Prodigiosus-Keime von den übrigen Mikroorganismen in der Entwickelung gehemmt würden.

[2] Zuweilen, nach besonders reichlicher Zuführung des Prodigiosus kam es vor, dass derselbe noch 2 bis 8 Tage nachher in den Fäces nachweisbar war. (Vgl. z. B. unten Versuch XIV.)

Im Darmcanal wirken nun beide eben angeführten Factoren auf den Prodigiosus ein; und wenn auch — wie ich mich durch eigene Versuche überzeugt habe, und wie dies auch mit den Angaben von Schottelius übereinstimmt — ein Aufenthalt bei 37° von nur 24 Stunden oder selbst von einigen Tagen an und für sich noch nicht genügt, um dem Prodigiosus die Fähigkeit zu nehmen, bei gewöhnlicher Temperatur Farbstoff zu bilden, so kann dies doch durch die gleichzeitige Einwirkung der sauren Reaction, welche nicht nur im Magen, sondern auch im Dünndarm des Menschen grösstentheils herrscht,[1] sehr wohl bewirkt werden. Wissen wir ja aus verschiedenen Thatsachen der Desinfectionslehre, dass die gleichzeitige Einwirkung mehrerer schädigender Factoren einen bestimmten, z. B. abtödtenden Effect haben kann, auch wenn jeder Factor für sich diese Wirkung nicht hat.

Uebrigens dürften die beiden genannten Momente durchaus nicht die einzigen sein, welche im Darmcanal schädigend auf den Prodigiosus einwirken. Derselbe kann z. B. durch die hier so zahlreich vorhandenen anderen Mikroorganismen überwuchert, durch ihre Stoffwechselproducte geschädigt werden.

Inwieweit das rasche Verschwinden farbstoffbildender Prodigiosuskeime aus den Fäces durch einfache Ausscheidung, inwieweit es durch Schädigung (Hemmung der Farbstoffbildung, Abtödtung) derselben im Darmcanale zu Stande kommt, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Jedenfalls musste die Anordnung von Desinfectionsversuchen im Darmcanal mit der Thatsache rechnen, dass die per os eingeführten Prodigiosuskeime meist schon nach etwa 30 Stunden in den Fäces nicht mehr (durch Farbstoffproduction) nachweisbar sind.[2]

Dass man verhältnissmässig grosse Mengen des Prodigiosus einführen muss, ehe derselbe in den Fäces nachweisbar wird, hat wohl hauptsächlich darin seinen Grund, dass ein grosser Theil bereits durch den sauren Magensaft abgetödtet wird. Da dieser Verlust an eingeführten Keimen eine auch nur ungefähre Schätzung nicht zulässt, so musste ich auf quantitative Untersuchungen von vornherein verzichten. Aus diesem Grunde erfolgte auch die Entnahme der Kothpartikelchen zur bacteriologischen Untersuchung nicht quantitativ (vergl. oben).

Unter den Personen, an welchen diese Versuche angestellt wurden, befanden sich einige, die sich einer sehr guten Verdauung erfreuten. Es

---

[1] Vergl. die Beobachtungen von Macfadyen, Nencki und Sieber (23).

[2] Dieses Resultat braucht natürlich nur für die von mir verwendete Prodigiosus-Race zu gelten, welche auch bei Fortzüchtung auf Agar-Agar eine grosse Neigung zu theilweiser Bildung farbloser Colonieen zeigte. Auch kommt hierbei die verabreichte Menge in Betracht (vgl. Anm. 2 auf vor. Seite).

scheint mir für das Verständniss des Infectionsmodus bei Typhus abdominalis u. s. w. von besonderem Interesse, dass auch bei diesen der Prodigiosus, in genügender Menge verabreicht, den Magen und den übrigen Darmcanal zu passiren vermochte. Da der Prodigiosus, wie erwähnt, gegen Salzsäure empfindlicher ist als der Typhusbacillus, so wird man annehmen dürfen, dass auch dieser letztere den intacten menschlichen Magen zu passiren vermag und dass eine — z. B. durch Magenkatarrh bedingte — Herabsetzung der Acidität des Magensaftes ein zwar begünstigendes, aber durchaus nicht nothwendiges Moment für die Infection mit Typhusbacillen ist.

Auch im Thierexperiment [Miller (24), Macfadyen (22)] hat sich gezeigt, dass selbst gegen Säure ziemlich empfindliche Mikroorganismen bei sehr reichlicher Zuführung den Magen lebend passiren können.

Ein Widerspruch mit den im Desinfectionsversuch ausserhalb des Organismus ermittelten Resultaten über die antiseptische Wirkung der Salzsäure kann jedoch hierin nicht gesucht werden. In der ersten Zeit nach der Nahrungsaufnahme ist der Procentgehalt der Salzsäure naturgemäss ein sehr geringer und liegt unterhalb des zur Abtödtung jener Mikroorganismen nothwendigen Werthes. Dazu kommt, dass zu dieser Zeit die Salzsäure noch vollständig „gebunden" ist und dass, wie aus den bereits oben erwähnten Arbeiten von Hamburger (14) und Kabrhel (16) hervorgeht, gebundene Salzsäure erheblich schwächer antiseptisch wirkt, als freie. Nun beginnt aber, soviel wir wissen, der Uebertritt des Mageninhaltes in das Duodenum schon 15 bis 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme,[1] und wenn auch im menschlichen Dünndarm nach einer neueren Beobachtung (23) die Reaction ebenfalls sauer ist, so ist doch die Acidität eine geringere und durch organische Säuren bedingt, welche bei gleichem Procentgehalt erheblich schwächer wirken, als Salzsäure.[2]

Die Anordnung der Darmdesinfectionsversuche geschah nun auf zwei verschiedene Weisen: Einmal derart, dass kurz nach der Einführung des Prodigiosus — in einigen Versuchen unmittelbar darauf — mit der Darreichung des betreffenden Antisepticums begonnen wurde. Es würde diese Anordnung etwa den Versuchen entsprechen, eine Infections-

[1] Vergl. Busch's (9) Beobachtungen an einer Patientin mit Duodenalfistel.

[2] Vergl. z. B. die von Hamburger (a. a. O.) für Milchsäure erhaltenen Werthe. Macfadyen, Nencki und Sieber (a. a. O. S. 342) haben noch darauf aufmerksam gemacht, dass ein Theil der eingeführten Spaltpilze den Magen deshalb lebend passiren kann, weil sie, in den Speisebrei eingeschlossen, mit der Salzsäure nicht genügend in Berührung kommen.

krankheit, deren Erreger sich im Darmcanal — und nur in diesem — befinden, zu coupiren, resp. zu heilen. Hierbei machte sich jedoch als hinderlich der vorhin erwähnte Umstand geltend, dass schon ohne Einwirkung eines Antisepticums nach ca. 30 Stunden der Prodigiosus im Stuhlgang oft nicht mehr nachweisbar ist. Man musste also, wollte man den Versuch über längere Zeit ausdehnen — und es wäre ja möglich, dass die angewendeten Mittel erst nach längerer Darreichung ihren maximalen Effect ausübten —, die Zuführung des Prodigiosus mindestens alle 24 Stunden wiederholen. Durch ein solches Verfahren müssen aber Ungleichmässigkeiten in der Vertheilung des Prodigiosus im Darmcanal geschaffen werden, und man könnte gegen dasselbe den Einwand erheben, dass hierbei viele Prodigiosuskeime gar nicht mit dem Antisepticum in Berührung zu kommen brauchten.

Obgleich nun dieselbe Möglichkeit offenbar auch bei der eigentlich therapeutischen Anwendung desinficirender Mittel im Darmcanal vorliegt, so habe ich doch noch eine zweite Versuchsanordnung angewendet, welche weit geringere Anforderungen an das zu prüfende Antisepticum stellt. Zunächst wurde das Mittel in solchen Dosen, wie sie zu therapeutischen Zwecken empfohlen und angewendet werden, gereicht (in einigen Versuchen mehrere Tage hindurch); alsdann wurde der Prodigiosus eingeführt, und mit der Verabreichung des Mittels fortgefahren. Hierbei wird also nicht verlangt, dass das Antisepticum die im Darm vorhandenen Prodigiosuskeime gleichsam aufsuche und vernichte, sondern nur, dass irgendwo im Darmcanal ein „desinficirender Bezirk“ vorhanden sei, d. h. ein Abschnitt, in welchem das angewendete Antisepticum in derartiger Concentration und Ausdehnung wirksam ist, dass die hindurch passirenden Prodigiosuskeime getödtet (oder selbst nur ihres Farbstoffbildungsvermögens beraubt) werden. Für eine erfolgreiche desinficirende Behandlung infectiöser Darmkrankheiten würde allerdings eine derartige Desinfectionsleistung durchaus nicht genügen; es ist dies nur eine experimentell aufzustellende Minimalforderung an ein Mittel, welches im Stande sein soll, Bacterien von bestimmter Widerstandsfähigkeit im Darmcanal abzutödten.

Bisher habe ich in dieser Weise Calomel, Salol, Naphtalin, β-Naphtol und Campher geprüft.

Ein Theil der Versuche (IV, V, VI, VII, X, XV) wurde, wie bereits erwähnt, an Personen mit annähernd normaler Verdauung angestellt; dieselben erhielten auch während der Versuchstage ihre reichliche, gemischte Kost. Die übrigen Versuche sind an einem Fall von fieberhaftem Darmcatarrh, an Fällenvon chronischem Darmcatarrh, z. Th. mit Darmtuberculose und an drei Fällen von Typhus abdominalis angestellt. Derartige Versuche,

gegen welche bei der völligen Unschädlichkeit des Prodigiosus keinerlei Bedenken vorliegen konnten, schienen besonders nothwendig, weil offenbar die Bedingungen für eine Desinfection des Darmcanals in pathologischen Zuständen andere sein können und zum Theil auch sicher andere sind, als unter normalen Verhältnissen.

Versuche mit Calomel.

I. Marie Uske, fieberhafter Darmcatarrh.

Datum	Darreichung des Prodigiosus resp. des Calomel	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
10./X.	*12 Uhr M. Prodig.*			
„	Um 1, $2^1/_2$, 4 N.-M. je 0·25 Calomel.			
„		$6^1/_4$ N.-M.[1]	6	Auf 3 reichlich, auf 1 spärlich, auf 2 keine.
11./X.	*12 Uhr M. Prodig.*			
„	Um 1, $2^1/_2$ 4 N.-M. je 0·3 Calomel.			
„		$6^1/_2$ N.-M.[2]	4	Auf 3 mässig viele.
„		8 Ab.[2]	4	Auf 1 spärliche.

[1] Stuhlgang theils fest weich, theils dünn.
[2] Stuhlgang grösstentheils dünn.

II. Katharina Formaniak, Typhus abdominalis. (Vierte Krankheitswoche, mittelhohes Fieber.)

	Datum	Darreichung des Prodigiosus resp. des Calomel	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
Vorversuche	30./X.	*12 Uhr M. Prodig.*			
Vorversuche	„		1 N.-M.	2	Keine.
Vorversuche	„		$5^1/_4$ N.-M.	4	Keine.
Vorversuche	31./X.		$8^1/_2$ V.-M.	3	Auf allen einige.
	2./XI.	*12 Uhr M. Prodig.* Um 12, 2, 4 Uhr N.-M. je 0·3 Calomel.			
	„		6 N.-M.[1]	5	Auf allen, zum Theil sehr reichliche.

[1] Calomel-Stuhl.

III. Dieselbe Patientin (kein Fieber mehr) erhält am 8./XI. N.-M. und am 9./XI. von früh an bis 3 Uhr N.-M. 2-stündlich 0·1 Calomel (i. G. 10 Pulver à 0.1 in etwas über 24 Stunden).

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
9./XI.	*12¾ Uhr N.-M. Prodig.*			
„		6 N.-M.[1]	4	Auf allen sehr reichlich.
10./XI.		2¼ Nachts[1]	4	Auf allen sehr reichlich.
„		5¼ N.-M.	4	Nirgends.

[1] Calomel-Stuhl.

Versuche mit Salol.

IV. Wilhelm Handke, Rheumat. articul. chron.

	Datum	Darreichung des Prodigiosus und des Salols	Stuhlgang[1] um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
Vorversuche	28./VIII.	*12 Uhr M. Prodig.*			
	„		3 N.-M.	4	Auf allen, z. Th. reichlich.
	„		6 N.-M.	4	Auf 2 reichlich.
	29./VIII.		6 V.-M.	4	Auf allen, aber nur wenige.
	„	*12 Uhr M. Prodig.*			
	„		12¼ N.-M.	4	Nirgends.
	„		4 N.-M.	4	Auf allen sehr reichlich.
	30./VIII.		8½ V.-M.	4	Auf allen, aber nur wenige.
	„	*12 Uhr M. Prodig.*			
	„		12½ N.-M.	3	Auf 2, aber nur wenige.
	„	Um 6 und 8 Uhr N.-M. je 2grm Salol.			
	31./VIII.		6 V.-M.	7	Auf allen mässig viele.
	„		5½ N.-M.	6	Auf 1 eine Colonie.

[1] Zum Theil von dünner Consistenz.

V. Marie Laske, Gelenkrheumatismus, mit Salol behandelt, erhält:

am 25./XII. 3 grm im Laufe des Nachmittags
„ 26./XII. 6 „
„ 27./XII. 8 „
„ 28./XII. 8 „ } in Dosen à 1·0 grm über den Tag gleichmässig vertheilt.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
28./XII.	*12 Uhr Mittags Prodig.*			
„		$7^3/_4$ Abends	4	Auf allen zahlreich.
29./XII.		$5^1/_2$ V.-M.	4	Auf allen zahlreich.

VI. Martha Frisch, Gelenkrheumatismus, mit Salol behandelt, erhält:

am 5./I. 4 grm
„ 6./I. 8 „
„ 7./I. 10 „ } in Dosen à 1·0 grm über den Tag gleichmässig vertheilt.
„ 8./I. 4 „ im Laufe des Vormittags.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
7./I.	$11^1/_2$ *Vormittags Prodig.*			
7./I.		3 Nachm.	3	Auf allen zahlreich.
8./I.		9 Vorm.	5	Auf allen, z. Th. zahlreich.

VII. Auguste Günther, Gelenkrheumatismus, mit Salol behandelt. erhält:

am 25./I. 6 grm
„ 26./I. 7 „
„ 27./I. 7 „
„ 28./I. 7 „ } in Dosen à 1·0 grm über den Tag gleichmässig vertheilt.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
27./I.	$12^1/_4$ *Mittags Prodigiosus*			
28./I.		12 Mittags	7	Auf 5, z. Th. reichlich.

Versuche mit Naphtalin.

VIII. Marie Kunert, Lungentuberculose mit chronischem Darmcatarrh (Tuberkelbacillen konnten im Stuhlgang nicht gefunden werden), erhält am 15./IX. 3·5 grm, am 16./IX. 5·0 grm Naphtalin in Dosen à 0·5 grm (in Oblaten), welche über den Tag gleichmässig vertheilt werden. Am Abend des 16./IX. stellten sich bei der Patientin (etwa 1 Stunde nach Darreichung der zehnten Naphtalin-Dosis) Uebelkeit und einmaliges Erbrechen ein, weshalb das Mittel ausgesetzt wurde.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang[1] um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
16./IX.	*12 Uhr M. Prodig.*			
„		12¾ N.-M.	4	Nirgends.
„		2¾ N.-M.	4	Nirgends.
„		3½ N.-M.	3	Auf allen einige.
„		5 N.-M.	3	Auf 1 einige.
17./IX.		1 Nachts	4	Auf allen einige.
„		7 V.-M.	4	Auf 3 reichlich.
„		5 N.-M.	4	Nirgends.

[1] Alle Stuhlgänge von mässig dünner Beschaffenheit, stark nach Naphtalin riechend.

IX. Robert Zimmermann, Typhus abdominalis (vierte Krankheitswoche, Abends noch leichtes Fieber), erhält:

am 15./XII. 4 mal 0·25 grm Naphtalin,
„ 16./XII. 12 mal 0·25 grm „
„ 17./XII. Vorm. 4 mal 0·25, Nachm. 6 mal 0·5 grm Naphtalin,
„ 18./XII. 10 mal 0·5 grm Naphtalin.

Das Mittel wurde gut vertragen; die Stuhlgänge des Patienten, welche vorher bereits fest waren, wurden unter Naphtalin-Gebrauch wieder dünn und rochen sehr stark nach dem Medicament.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
17./XII.	*6¾ Uhr N.-M. Prodig.*			
18./XII.		2 Nachts	4	Auf allen, z. Th. zahlreich.
„		7 V.-M.	4	Auf allen, z. Th. sehr viele.
„	*12 Uhr M. Prodig.*			
„		6½ N.-M.	4	Auf 3 sehr zahlreich, auf 1 keine.
„		10 Abd.	3	Auf allen sehr zahlreich.
19./XII.		1 Nachts	3	Auf allen sehr zahlreich.
„		5¾ V.-M.	3	Auf allen, z. Th. zahlreich.

Versuche mit β-Naphtol.

X. Marie Laske, Gelenkrheumatismus, erhält:

am 3./I. 5 mal 0·5 grm β-Naphtol
„ 4./I. 10 „ 0.5 „ „
„ 5./I. 10 „ 0·5 „ „
„ 6./I. 10 „ 0.5 „ „ } über den Tag gleichmässig vertheilt.
„ 7./I. 3 „ 0·5 „ „ im Laufe des Vormittags.

Das Mittel, in Oblaten verabreicht, wurde gut vertragen.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigen Platten?
6./I.	*12 Uhr Mittags Prodigiosus*			
		4 Nachm.	3	Auf allen zahlreich.
		7 Abends	5	desgl.

XI. Helene Fuhrmann, Typhus abdominalis (zweite Krankheitswoche), erhält:

am 13./I. 7 mal 0·5 grm β-Naphtol
„ 14./I. 12 „ 0·5 „ „
„ 15./I. 10 „ 0·5 „ „ } über den Tag gleichmässig vertheilt.
„ 16./I. 5 „ 0.5 „ „ im Laufe des Vormittags.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
15./I.	12½ *Uhr Mittags Prodig.*			
„		8 Abends	6	Auf 4 vereinzelt.
„		10 „	4	Auf 3, z. Th. zahlreich.
16./I.		12½ Mitt.	4	Auf allen einige.

XII. Dieselbe Patientin (fünfte Krankheitswoche; fieberfrei) erhält:

am 31./I. 7 mal 0·5 grm β-Naphtol
„ 1./II. 8 „ 0.5 „ „
„ 2./II. 8 „ 0·5 „ „
„ 3./II. 8 „ 0·5 „ „ } über den Tag gleichmässig vertheilt.
„ 4./II. 4 „ 0·5 „ „ im Laufe des Vormittags.

(Fortsetzung.)

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
3./II.	11¼ *Uhr Vorm. Prodig.*			
„		6 Nachm.	6	Auf 5, z. Th. reichlich.
4./II.		7½ Abd.	6	Auf 4 vereinzelt.

XIII. Luise Neumann, Lungen- und Darmtuberculose, erhält:

am 3./II. 4 mal 0·5 grm β-Naphtol ⎫
„ 4./II. 6 „ 0·5 „ „ ⎬ über den Tag gleichmässig vertheilt.
„ 5./II. 8 „ 0·5 „ „ ⎭
„ 6./II. 4 „ 0·5 „ „ im Laufe des Vormittags.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
5./II.	12¾ *Uhr Mittags Prodig.*			
„		4½ Nachm.	5	Auf 1 Platte vereinzelt.
„		5½ „	4	Auf allen, z. Th. sehr zahlr.
6./II.		6 Vorm.	5	desgl.

Versuche mit Campher.

XIV. Christiane Pohl, Lungen- und Darm-Tuberculose (häufiger, zum Theil diarrhöischer Stuhlgang), erhält:

am 4./II. 2 mal 0·1 grm Campher[1] (Nachmittags)
„ 5./II. 6 „ 0·1 „ „ ⎫
„ 6./II. 10 „ 0·1 „ „ ⎬ über den Tag gleichmässig vertheilt.
„ 7./II. 10 „ 0.1 „ „ ⎭

[1] In Oblaten verabreicht.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
6./II.	$12^3/_4$ *Uhr Mittags Prodig.*			
„		$3^1/_2$ Nachm.	4	Nirgends.
„		$4^1/_2$ „	4	Auf 3 vereinzelt.
7./II.		$7^1/_2$ Vorm.	5	Auf allen sehr zahlreich.
„		$3^1/_2$ Nachm.	2	Auf beiden sehr zahlreich.
„		5 „	5	Auf allen zahlrreich.
8./II.		7 Vorm.	4	desgl.

XV. Emma Hoffmann, Vitium cordis, erhält:

am 21./I. 3 mal 0·2 grm Campher Nachmittags
„ 22./I. 7 „ 0·2 „ „ } über den Tag gleich-
„ 23./I. 12 „ 0·2 „ „ } mässig vertheilt.

Nach der letzten Campher-Dosis am 23./I. traten Uebelkeit und Erbrechen ein, was jedoch bei dieser Patientin öfters auch ohne Medication vorkam.

Datum	Darreichung des Prodigiosus	Stuhlgang um	Zahl der Platten	Prodigiosus-Colonieen im Stuhlgang? Auf wie vielen der angefertigten Platten?
23./I.	*12 Uhr Mittags Prodig.*			
„		3 Nachm.	4	Auf 2 Platten vereinzelt.
„		$5^1/_2$ „	5	Auf allen sehr zahlreich.
24./I.		5 Vorm.	6	desgl.

Das Resultat der bisher angestellten Versuche ist eindeutig: Stets wurden in den, während der Einwirkung der genannten Mittel entleerten Stuhlgängen zahlreiche Prodigiosuskeime nachgewiesen.

Auch bei der, oben an zweiter Stelle erwähnten Versuchsanordnung (Versuche III, V bis XV), welche an das Desinfi-

ciens geringere Anforderungen stellt und deshalb in den späteren Versuchen ausschliesslich benützt wurde, gelang es dem Prodigiosus stets, den Darmcanal zu passiren.

Dass sich gegen die Verwerthung dieser Versuchsergebnisse zur Kritik der antiseptischen Behandlungsmethode bei infectiösen Darmkrankheiten gewisse Bedenken erheben lassen, verkenne ich nicht. So könnte man sagen, dass ja vielleicht eine Abtödtung der pathogenen Mikroorganismen im Darmcanal gar nicht nothwendig sei, sondern dass Entwickelungshemmung ausreiche. Allein für eine sichere und vollständige Beseitigung der Infectionsgefahr würde das letztere Resultat doch schwerlich genügen; auch dürfte es sehr schwierig sein, eine dauernde und vollständige Entwickelungshemmung in der ganzen Länge des Darmcanals zu bewerkstelligen. Ferner wurde schon oben (S. 98) darauf hingewiesen, dass jedenfalls in späteren Stadien mancher der hierher gehörigen Infectionskrankheiten selbst eine Abtödtung der im Darminhalt enthaltenen Keime keine vollständige Heilung bewirken könnte, dass vielmehr zum Mindesten auch eine Desinfection der Darmwandung nothwendig sein würde. Eine solche werden wir aber von einem Mittel, welches nicht einmal die im Darminhalt befindlichen Infectionserreger abzutödten vermag, nicht erwarten können.

Ferner liesse sich einwenden, dass z. B. der Cholerabacillus gegen Antiseptica empfindlicher sei, als der Prodigiosus, und dass daher die negativen Resultate, welche bezüglich des letzteren erhalten wurden, für den ersteren keine Gültigkeit zu haben brauchten; weiterhin, dass die Prodigiosuskeime bei den hier mitgetheilten Versuchen nur einige Stunden der Wirkung des Antisepticums ausgesetzt waren, während unter natürlichen Verhältnissen die Infectionserreger bei fortdauernder antiseptischer Behandlung längere Zeit der Einwirkung von Desinficientien unterliegen könnten u. A. m.

Manche dieser Einwände lassen sich vielleicht noch durch Aenderungen der Versuchsanordnung beseitigen,[1] bei anderen dürfte dies nicht möglich sein. Es liegt in der Natur der Sache, dass die experimentelle Kritik klinisch-therapeutischer Massnahmen ganz besondere Schwierigkeiten zu überwinden hat. Trotzdem muss man wenigstens versuchen, sich hierbei so-

---

[1] So z. B. wenn es gelänge, einen unschädlichen Mikroorganismus ausfindig zu machen, welcher im Darmcanal längere Zeit existiren und sich vermehren könnte, ohne dabei seine charakteristischen, zur Erkennung nothwendigen Eigenschaften zu verlieren; alsdann könnte möglicher Weise auch die Zählung der im Koth ausgeschiedenen Keime zur Feststellung etwaiger Entwickelungshemmung benützt werden.

weit als möglich den thatsächlichen Verhältnissen zu nähern. Ganz besonders nothwendig ist dies auf Gebieten der Therapie, auf welchen, wie auf dem hier behandelten, Beweise für aufgestellte Behauptungen entweder gar nicht oder doch nur mit unzureichenden Mitteln versucht worden sind. Von den bisher angewendeten Methoden, die Möglichkeit einer Desinfection des Darmcanales zu untersuchen, dürfte die zuletzt beschriebene diejenige sein, welcher die meiste Beweiskraft zukommt. Ihre Ergebnisse, mögen sie nun positive oder negative sein, werden deshalb auch in der Praxis zu berücksichtigen und zu verwerthen sein.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Arloing, *Les virus.* Paris 1891. S. 256—261.

2. Baumann, Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulniss. *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. X.

3. Biernacki, Ueber die Darmfäulniss bei Nierenentzündung und Icterus u. s. w. *Deutsches Archiv für klinische Medicin.* Bd. IL. Hft. 1.

4. Boer, Ueber die Leistungsfähigkeit mehrerer chemischer Desinfectionsmittel u. s. w. *Diese Zeitschrift.* Bd. IX.

5. Ch. Bouchard, *Leçons sur les Autointoxications.* Paris 1887.

6. Derselbe, *Thérapeutique des maladies infectieuses. Antisepsie.* Paris 1889.

7. L. Brieger, Einige Beziehungen der Fäulnissproducte zu Krankheiten. *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. III.

8. H. Buchner, Beiträge zur Kenntniss des Neapler Cholerabacillus. *Archiv für Hygiene.* Bd. III.

9. Busch, Beiträge zur Physiologie der Verdauungsorgane. Virchow's *Archiv.* Bd. XIV.

10. Eichhorst, *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie.* 4. Aufl. Bd. IV. S. 385.

11. Escherich, *Darmbacterien des Säuglings.* 1886.

12. Derselbe, Die desinficirenden Behandlungsmethoden der Magen-Darmkrankheiten des Säuglingsalters. *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. II. 1887.

13. Fürbringer, Zur Würdigung der Naphtalin- und Calomel-Therapie des Unterleibstyphus. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1887.

14. Hamburger, Ueber die Wirkung des Magensaftes auf pathogene Bacterien. *Inaugural-Dissertation.* Breslau 1890. (Im Auszug *Centralbl. f. klin. Med.* 1890.)

15. G. Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren im Urin bei Krankheiten. *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. XII.

16. Kabrhel, Ueber die Einwirkung des künstlichen Magensaftes auf pathogene Mikroorganismen. *Archiv für Hygiene.* 1890. Bd. X.

17. A. Kast, Ueber aromatische Fäulnissproducte im menschlichen Schweisse. *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. XI.

18. Derselbe, Ueber die quantitative Bemessung der antiseptischen Wirkung des Magensaftes. *Festschrift zur Eröffnung des Neuen allgemeinen Krankenhauses zu Hamburg-Eppendorf.*

19. Kübler, Verhalten des Micrococcus prodigiosus in saurer Fleischbrühe. *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. V.

20. Kuisl, Beiträge zur Kenntniss der Bacterien im normalen Darmtractus. *Inaugural-Dissertation.* München 1885.

21. Kumagawa, Ueber die Wirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweissumsatz im Organismus. Virchow's *Archiv.* Bd. CXIII.

22. Macfadyen, The behaviour of Bacteria in the digestive tract. *Journal of Anatom. and Physiol.* 1887. Vol. XXI. Part. II.

23. Macfadyen, Nencki und Sieber, Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* Bd. XXVIII.

24. Miller, Einige gasbildende Spaltpilze des Verdauungs-Tractus. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1886.

25. Morax, Bestimmung der Darmfäulniss durch die Aetherschwefelsäuren im Harn. *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. X.

26. Fr. Müller, Untersuchungen über Icterus. *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XII. S. 63.

27. C. v. Noorden, *Berliner klinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 22.

28. Ortweiler, Physiologische und pathologische Bedeutung des Harnindicans. *Mittheilungen aus der Würzburger medicinischen Klinik.* Bd. II.

29. Rossbach, Ueber eine neue Heilwirkung des Naphtalin. *Verhandlungen des III. Congresses für innere Medicin.* 1884.

30. A. Rovighi, Die Aetherschwefelsäuren im Harn und die Darmdesinfection. *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. XVI.

31. E. Salkowski, Ueber das Verhalten des sogen. Saccharin im Organismus. Virchow's *Archiv.* Bd. CV.

32. Derselbe, Zur Kenntniss der Wirkungen des Chloroforms. *Ebenda.* Bd. CXV.

33. Schottelius, Biologische Untersuchungen über den Micrococcus prodigiosus. *Festschrift für Kölliker.* 1887.

34. Sehrwald, Naphtalin und Typhus. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1889.

35. Steiff, Ueber die Beeinflussung der Darmfäulniss durch Arzneimittel. *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XVI.

36. Sucksdorff, Das quantitative Vorkommen von Spaltpilzen im menschlichen Darmcanale. *Archiv für Hygiene.* Bd. IV.

37. Voit, *Ueber die Aufnahme des Quecksilbers und seiner Verbindungen in den Körper.* Augsburg 1857.

38. Wasserzug, *Annales de l'Institut Pasteur.* Bd. II.

39. Wassilieff, Ueber die Wirkung des Calomel auf Gährungsprocesse und das Leben von Mikroorganismen. *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. VI.

40. A. Weil, *Zur Pathologie und Therapie des Typhus abdominalis u. s. w.* Leipzig 1885.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber Immunität und Giftfestigung.

Von

Prof. Dr. L. Brieger, Vorsteher der Kranken-Abtheilung des Institutes f. Infectionskrankheiten, Dr. S. Kitasato und Dr. A. Wassermann, Assistenten am Institut für Infectionskrankheiten.

Das Studium der künstlichen Immunität gegen gewisse specifische Krankheitserreger steht gegenwärtig und zwar mit Recht im Vordergrunde der biologischen Forschung. Derartige Untersuchungen eröffnen nicht bloss das Verständniss von dem bisher noch gänzlich mysteriösen Wesen der natürlichen und erworbenen Immunität bei Mensch und Thier, sondern beanspruchen auch eine hervorragend praktische Bedeutung. Sind wir erst über die Schutzmittel unterrichtet, welche dem Organismus zu Gebote stehen, um die Krankheitskeime erfolgreich abzuwehren und zu vernichten, dann werden auch die Methoden der künstlichen Immunität der ärztlichen Praxis zu Gute kommen, sei es, dass sie selbst in manchen Fällen als therapeutisches Agens dienen, sei es, dass sie in letzter Instanz die Wege weisen, welche zur Gewinnung specifischer Heilmittel führen.

Obwohl die Litteratur über die künstliche Immunität sehr beträchtlich angeschwollen ist, obwohl eine Menge neuer, origineller Versuche und unerwarteter Resultate auf diesem Gebiete der Forschung zu verzeichnen sind, herrscht doch noch eine gewisse Verwirrung in den Ansichten der Autoren, die unserer Meinung nach in der zu wenig scharf präcisirten Auffassung des Begriffes der Immunität begründet ist.

Legen wir unseren Ausführungen den von Koch[1] zuerst betonten Unterschied von Infection und Intoxication zu Grunde, so ist ein Thier nur dann immun gegen einen pathogenen Organismus, wenn dieser in dem thierischen Körper sich nicht mehr vermehren kann. Bei denjenigen parasitären Mikroorganismen also, welche allein durch ihre überaus üppige Wucherung in dem Körper ihres Wirthes, durch das Verlegen aller Capillaren, mit der Fortdauer des Lebens unvereinbare, mechanische Hindernisse schaffen, ist dem betreffenden Thiere zugleich mit der Immunität auch absoluter Schutz gegen die Noxe verliehen.

Ganz anders hingegen gestalten sich die Verhältnisse bei Mikroorganismen, die sich von dem Orte ihrer Einwanderung aus nicht durch den ganzen Körper verbreiten, sondern die erst indirect durch leicht diffundirbare, in die Körpersäfte rasch übergehende, specifische Gifte den Gesammtorganismus schädigen. Gegen diese, nennen wir sie toxische Mikroorganismen, können wir den thierischen Körper in doppelter Weise schützen. Entweder wir versetzen denselben durch geeignete Vorbehandlung unter solche Bedingungen, unter denen ein Fortleben der eingebrachten Krankheitskeime überhaupt nicht möglich ist, und dann ist das Thier richtig immunisirt, oder wir gewähren dem Thier nur Schutz gegen die Bacteriengifte, während die Bacterien selbst noch weiterleben, ja sich noch vermehren können. Dieser zweite Vorgang ist grundverschieden von dem ersten. Der Ausdruck „immun“ ist auf denselben nicht anwendbar. Wir haben es hier vielmehr mit der Widerstandsfähigkeit gegen Gifte zu thun, und schlagen wir für diesen eigenartigen Zustand die Bezeichnung „giftfest“ vor, ähnlich wie Ehrlich[2] für Thiere, welche gegen die pflanzlichen Gifte Ricin und Abrin unempfindlich gemacht worden waren, die Ausdrücke ricinfest, abrinfest gewählt hat.

Bei einem Thiere also, das sich giftfest gegen einen bestimmten toxischen Mikroorganismus erweist, sinkt dieser Parasit zu der Stufe eines unschädlichen Wasser-Mikroorganismus herab, der wohl in dem Körper noch weiter schmarotzen, vielleicht auch local noch Reizungserscheinungen zu äussern vermag, der aber niemals mehr seine specifischen, bedrohlichen Allgemeineinwirkungen entfalten kann. Ein solches Thier wird also gegenüber einem anderen bei der Impfung mit diesem Parasiten am Leben bleiben. Umgekehrt kann ein Thier gegen toxisch wirkende Bacterien immun sein, aber es entbehrt der Giftfestigung. Ein solches Thier wird der Impfung mit geringen Mengen widerstehen, denn

[1] *Zur Untersuchung pathogener Mikroorganismen.*
[2] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1891.

der betreffende Mikroorganismus ist für dasselbe wohl nicht infectiös, dazu gehört die Fähigkeit der unbegrenzten Weiterentwickelung. Bringt man jedoch eine grössere Menge in den thierischen Körper, so dass die eingeführte Giftmenge genügt, dann stirbt das Thier sehr rasch, der betreffende Organismus ist also für dasselbe trotz der Immunität noch pathogen. Unter letzterem Begriff ist nach Koch[1] nichts anderes zu verstehen, „als dass Mikroorganismen im Stande sind, Krankheit zu bewirken." Wir werden bald sehen, dass derartige Fälle sehr wohl bestehen, und streng auseinander gehalten werden müssen.

Unsere eigenen Untersuchungen bewegten sich zuerst ausschliesslich auf dem Gebiete der Giftfestigung, einestheils weil gerade die für den Menschen verheerendsten parasitären Krankheiten, wie Cholera, Typhus, Diphtherie, Tetanus ausgesprochene toxische Affectionen sind, andererseits weil schon früher diese Gebiete wenigstens in ätiologischer Hinsicht Gegenstand unserer Arbeiten waren.

Nachdem der eine von uns (Brieger) aus Culturen, weiterhin aus Leichen zuerst krystallinische (Toxine), dann im Verein mit C. Fränkel amorphe, typisch wirkende chemische Gifte (Toxalbumine)[2] dargestellt hatte, drängte sich zunächst die Frage auf, wodurch ist es möglich, den menschlichen und thierischen Körper gegen diese specifisch wirkenden Gifte specifisch zu schützen.

Das Studium des chemischen Verhaltens dieser Substanzen gab darauf keine Antwort. Wir konnten allerdings eine ungemein leichte Zersetzlichkeit und Zerstörbarkeit dieser Substanzen durch alle möglichen chemischen und physikalischen Eingriffe ausserhalb des Organismus nachweisen, aber alle diese Mittel versagten bei ihrer Anwendung im Thierkörper.

Allein vielleicht war es möglich, mittels dieser Bacteriengifte „der Stoffwechselproducte" gerade ihre Erzeuger, die Bacterien zu vernichten oder wenn dies nicht angängig, wenigstens ihre Entwickelung zu hemmen; also nach unserer obigen Definition richtig zu immunisiren. Ein Blick in die Litteratur zeigt, wie vergeblich diese Bemühungen sowohl von uns als auch von anderen Autoren waren.

Das weitere Studium dieser Giftsubstanzen lehrte, dass sie grösstentheils zu den Eiweissstoffen gehören und eine gewisse Aehnlichkeit mit jenen Verbindungen besitzen, die wir gemeinhin als Fermente oder Enzyme bezeichnen. Wir versuchten daher durch Einwirkung von anderen

---

[1] *Zur Untersuchung pathogener Mikroorganismen.* S. 1.

[2] Vergl. auch die unter Brieger's Leitung angefertigte Arbeit von Robert Immerwahr: „Ueber das Vorkommen von Toxalbuminen im menschlichen und thierischen Organismus. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 30.

thierischen Eiweissstoffen, von verschiedenen Fermenten auf die bacteriellen Giftsubstanzen selbst, durch längere Vorbehandlung der Thiere mittels dieser Verbindungen, durch Auf- und Abbau derselben irgend einen Einfluss, eine Gegenwirkung zu erzielen. Alles vergeblich. Wir verzichten darauf, diese negativen Versuche hier einzeln wiederzugeben.

Es genüge zu bemerken, dass wir z. B. aus dem Gebiete der Fermente ausgedehnte Versuchsreihen mit Fibrinferment und Ptyalin angestellt haben. In einer weiteren Versuchsreihe gingen wir von den reinen Eiweisskörpern, insbesondere von dem Pepton aus. Wir liessen stärker oder schwächer reducirende und oxydirende Chemikalien auf dieselben einwirken, wir setzten Säuren und Alkalien hinzu, wir liessen die Substanzen faulen, um dadurch wieder neue, wirksamere Spaltungsproducte zu erhalten. Auf all' diesen Wegen ist es uns nicht gelungen, mit Sicherheit ein Thier gegen ein specifisches Bacteriengift zu festigen. Und doch muss Mensch und Thier in den vegetativen Organen über Waffen gebieten, die sie befähigen, gewisse complexe, giftige Verbindungen des normalen Stoffwechsels in unschädliche Formen überzuführen. Natura sanat.

Im menschlichen und thierischen Körper entstehen durch den normalen Stoffwechsel Zwischenproducte und Fermente, denen recht erhebliche giftige Eigenschaften innewohnen, so die Peptone, gewisse Fermente, wie Trypsin, Pancreatin u. A. m. Namentlich französische Autoren, Gautier, Bouchard haben auf die Bildung derartiger Gifte aufmerksam gemacht. Alle diese Stoffe kreisen eine Zeit lang im Blute oder in den Lymphbahnen, bis sie zu ihren Endproducten verbrennen. Wie wird dies ohne Schädigung, ohne irgend welche nachweisbare Giftwirkung vom Organismus ertragen? Es muss eben der Körper über Einrichtungen verfügen, welche die Giftwirkung der intermediären giftigen Producte des normalen Eiweisszerfalls noch innerhalb des Kreislaufs neutralisiren. Solche giftzerstörende Substanzen waren am ehesten zu vermuthen in jenen äusserst complex zusammengesetzten Verbindungen, welche in den Organzellen selbst entstehen und wohl den Hauptbestandtheil des protoplasmatischen Leibes bilden, Körper, deren Studium von Seiten der physiologischen Chemiker kaum erst begonnen werden konnte. Denn dass die Substanzen, welche auf die oben erwähnten physiologischen Stoffwechselgifte eine Einwirkung auszuüben vermochten, auch für die pathologischen Bacteriengifte nicht gleichgültig sein würden, schien uns a priori sehr wahrscheinlich. Zeigen doch diese beiden Gruppen von Substanzen in ihrer beträchtlichen chemischen Activität, hauptsächlich aber in ihrer ungemein grossen Labilität so viel Berührungspunkte, dass auch in der Möglichkeit, sie zu vernichten, eine gewisse Analogie vorausgesetzt werden konnte. Die Wahl der Organe zu unseren Versuchen, welche die von uns supponirten, giftzerstörenden

Substanzen bergen mussten, konnte nicht zweifelhaft sein. Für unsere Zwecke konnten nur jene Organe in Betracht kommen, welche vermöge ihres Zell- und Blutreichthums einen äusserst regen Stoffwechsel besitzen, also Organe von drüsigem Bau.

Die Lebhaftigkeit des Stoffwechsels in derartigen, allerdings pathologischen Organen kann sich bis zur Bildung kräftiger Gifte steigern. So ist es uns geglückt, aus einem in der ersten Entwickelung begriffenen Mamma-Carcinom einen giftigen Stoff darzustellen, der hinsichtlich seiner grossen Zersetzlichkeit und seiner Wirkung auf den Organismus sich den oben erwähnten complexen Substanzen als nahe verwandt erwies. Aus zwei zu gleicher Zeit nach derselben Methode verarbeiteten, grossen zellarmen Fibromen dagegen war es nicht möglich, einen ähnlichen Körper zu gewinnen. Zellreichthum und hauptsächlich regste vitale Energie schienen uns also für die Möglichkeit des Entstehens solcher Substanzen unerlässlich zu sein. Diese Erfordernisse treffen weitaus am besten zu bei den früher sogenannten Drüsen ohne Ausführungsgänge, Organen, deren physiologische Functionen bis heute zumeist in Dunkel gehüllt sind. Die Schilddrüse, die Thymus, die Lymphdrüsen sind Zellanhäufungen, welche ungemein gut mit Blut versorgt sind und gemäss ihrer ganzen Einschaltung in das Gefässsystem sich beim Vorhandensein von giftzerstörenden Substanzen als wahre Reinigungsapparate für das sie durchströmende Blut erscheinen lassen. Für eine derartige Annahme sprachen auch mancherlei Erscheinungen am Krankenbette. Wie häufig kann man die Beobachtung machen, dass eine locale Infection bis zu den nächstgelegenen Lymphdrüsen unaufhaltsam fortschreitet, hier jedoch wie vor einem Walle stehen bleibt und nun ausheilt. Auch für die Schilddrüse liegen Beobachtungen am Krankenbett vor, die auf eine hervorragende, giftzerstörende Fähigkeit derselben hindeuten.

Bekanntlich tritt nach totaler Entfernung der Schilddrüse ein Symptomencomplex, die Cachexia strumipriva, auf, welcher durch seine Allgemeinerscheinungen, durch seine den ganzen Organismus in Mitleidenschaft ziehenden pathologischen Veränderungen am meisten an das Bild einer chronischen Intoxication erinnert. (Horsley u. A.) Für diese Ansicht sind wiederum neuerdings, während wir noch mit unseren Versuchen beschäftigt waren, von Lindemann[1] experimentelle Belege erbracht worden. Genannter Autor ging bei seinen Versuchen von der Meinung aus, dass die Schilddrüse dazu bestimmt ist, ein Nervengift, welches sich beim Stickstoffumsatz im Organismus bildet, zu entfernen.

---

[1] *Centralblatt f. allgemeine Pathologie u. pathol. Anatomie.* Bd. II. 1891. S. 55.

Zur Stütze seiner Theorie wählte er das Coffeïn wegen seiner engen Verwandtschaft mit dem Xanthin, einem ständigen, normalen Stoffwechselproducte des Körpers und erprobte seine Wirksamkeit bei normalen Hunden und bei solchen, denen vorher die Schilddrüsen völlig exstirpirt waren. Die normalen Hunde vertrugen sowohl bei der Einführung in die Blutbahn als auch in den Magen erheblich höhere Dosen als die operirten.

Ein anderer Autor, Vassale,[1] hat die nach Herausschälung der Schilddrüse bei Hunden auftretenden Symptome durch intravenöse Injection von Schilddrüsensaft erfolgreich bekämpft. Schliesslich hat man durch Transplantation von Schilddrüsengewebe auf Thiere und selbst beim Menschen „ein deutliches Besserbefinden der Patienten und Besserung aller Symptome in den Fällen, in denen die überpflanzte Drüse fortkam," beobachtet.[2] Alle diese Experimente sprechen dafür, dass in gewissen Zellen antitoxische Substanzen gebildet und von da in den Kreislauf hineingeworfen werden.

Nach dem eben Gesagten hatten wir eine dreifache Aufgabe zu erfüllen:

1. Mussten Methoden gefunden werden, welche in schonendster Weise solche antitoxischen Substanzen aus den Zellen gewinnen liessen.

2. Galt es den Einfluss derselben auf Bacteriengifte ausserhalb des Organismus zu erproben.

3. Waren endlich die Beziehungen derselben zur Giftfestigung am Thiere zu studiren.

Wir beginnen mit der an zweiter Stelle aufgeworfenen Frage. Die Lösung derselben wurde auf folgende Weise versucht. 1. Gewöhnliche Peptonbouillon wurde bis zu 1 Proc. mit der Substanz, deren Wirkung zu erproben war, versetzt und alsdann auf diesem Nährboden gezüchtet. Die Giftigkeit der überimpften Culturen wurde vorher auf das Genaueste festgestellt, d. h. die minimale tödtliche Dosis bestimmt.

Nach dreitägigem Wachsthum im Brütschranke wurde dann diese präparirte Bouillon in verschiedensten Dosen Thieren injicirt. In den Fällen, wo der Nährbouillon antitoxische Substanzen beigemengt waren, zeigte sich, dass trotz reichlichsten Wachsthums der Bacterien eine solche Cultur ganz beträchtlich an Giftigkeit eingebüsst hatte. Bei Umzüchtung in gewöhnlicher Bouillon wurde jedoch sofort wieder die ursprüngliche

---

[1] *Rivista experiment. di Frene. e medicina legale.* 1890. Vol. XVI. Fasc. IV.

[2] Vergl. Victor Horsley, *Internationale Beiträge zur wissenschaftl. Medicin.* Bd. I. S. 388. Litteratur daselbst einzusehen.

Giftigkeit hergestellt. So konnten wir Tetanusbacillen züchten, ohne dass aber das Nährmedium Tetanusgift in irgendwie nennenswerthem Maasse enthielt.

2. Der Umstand, dass durch einfache Vermengung einer sterilen Lösung eines antitoxischen Körpers mit einer üppig gewachsenen Bouilloncultur von bekannter Virulenz die Giftigkeit der letzteren wesentlich herabgesetzt wurde, bewies die giftzerstörende Kraft jener Substanz und die Unabhängigkeit dieser Wirkung von der Wachsthumsenergie der Bacterien. Auf Grund dieser von uns ermittelten Thatsache wurden Versuche in der Weise angestellt, dass Bouillonculturen der Tetanus-, Cholera-, Typhus- und Diphtherie-Erreger, deren Giftigkeitsgrad genau bestimmt worden war, mit Lösungen von antitoxischen Zellsubstanzen vermischt wurden. Diese Mischungen nebst Controlculturen verblieben alsdann im Eisschranke und nach kürzeren oder längeren Zwischenräumen wurde der Giftigkeitsgrad von beiden Culturarten einer erneuten Prüfung unterzogen.

Ueber die Einzelheiten dieser Versuche wird noch weiter unten zu berichten sein.

Die dritte und wichtigste unserer Aufgaben betraf das Verhalten von Thieren gegenüber vollvirulenten Culturen nach Vorbehandlung mit Mischungen von antitoxischen Substanzen und Culturen.

Bei diesen experimentellen Prüfungen der Thiere auf ihre Giftfestigkeit wurden folgende Bedingungen, deren Nothwendigkeit im Laufe der Untersuchungen sich aufgedrängt hatte, streng beachtet.

1. Es wurde nur die für die betreffende Krankheit empfänglichste Thierspecies ausgewählt.

2. Es wurde nur mit vollvirulenten Culturen gearbeitet.

3. Es wurde stets die schwerste Intoxicationsform angewendet, welche bei den Controlthieren stets absolut tödtlich verlief.

4. Es durften die vorbehandelten Thiere zu keiner Zeit, auch nicht nach Wochen, an der betreffenden Krankheit resp. deren secundären Folgezuständen eingehen.

Ein Blick in die Litteratur lehrt, dass diesen eigentlich selbstverständlichen Forderungen fast gar keine Beachtung geschenkt wurde.

Handelt es sich nun darum, Thiere, die auf alle äusseren Eingriffe sehr leicht reagiren, z. B. Meerschweinchen längere Zeit, Monate lang, in Beobachtung zu halten, so sind gewisse Bedingungen bei der Auswahl und der Behandlung der Thiere zu erfüllen, um gute Resultate zu erhalten.

Vor Allem empfiehlt es sich, falls man mit Meerschweinchen experimentirt, nur noch nicht völlig ausgewachsene Thiere zu benutzen. Am besten eignen sich solche von 300 bis 400 ^{grm}. Die Thiere haben alsdann noch einen gewissen Spannraum von Körper- und Gewichtszunahme vor

sich, der Hand in Hand mit der fortschreitenden Vorbehandlung ausgefüllt wird. Umgekehrt nimmt ein auf der Höhe seiner Entwicklung angelangtes Thier bei der Vorbehandlung ständig ab, es wird schwächer und erliegt alsdann intercurrenten Thierseuchen, insbesondere Pneumonieen, ungemein leicht. Ganze Versuchsserien können alsdann vereitelt werden. Die Gewichtscontrole ist also eine der bedeutendsten allgemeinen Beobachtungsregeln bei einer erfolgreichen Vorbehandlung. Thiere, welche an zwei oder drei aufeinander folgenden Tagen einen Gewichtsverlust erlitten, haben wir niemals einem Eingriff unterworfen. Wir warteten alsdann stets so lange, bis dieselben sich wieder in einer Periode der Gewichtszunahme befanden. Bei grösseren Thieren, z. B. Hammeln, muss noch ein anderes Moment berücksichtigt werden, nämlich die Körpertemperatur. Diese Thiere reagiren auf die Injectionen weniger mit Gewichts- als mit Temperaturveränderungen. Auch hier muss wieder ein völliger Ausgleich der Reaction sich vollzogen haben, ehe irgend ein neuer Eingriff unternommen wird.

Die Art der Vorbehandlung bestand meistens in intraperitonealer Injection der betreffenden Flüssigkeit, da hierbei sehr rasch ein Uebergang der einzuverleibenden Substanz in den allgemeinen Kreislauf zu erzielen ist.

Die Prüfung auf eingetretene Festigung wurde zumeist auf doppelte Art vorgenommen. Einmal durch Einverleibung absolut sicher tödtlicher Dosen der betreffenden Bacterienart bei den vorbehandelten Thieren und gleichzeitig bei mehreren Controlthieren. Weiterhin durch Prüfung des Blutserums der vorbehandelten Thiere auf seine Uebertragungsfähigkeit der Giftfestigung für normale Thiere. (Behring, Behring u. Kitasato.)

Man ist so in der Lage, genau quantitativ den Grad der Festigung in der von Ehrlich zuerst befolgten Weise zu präcisiren.

In der Meinung, dass bei der Vernichtung von Bacteriengiften im Körper, die vitalsten Elemente desselben, die Leukocyten oder Lymphocyten betheiligt seien und zwar in der Weise, dass beim Zerfall derselben Stoffe frei werden, welche eine antitoxische Kraft besitzen, begannen wir unsere Versuche mit den bekanntesten und relativ am besten studirten Zerfallsproducten der weissen Blutkörperchen, den Nucleinen und den Nucleinsäuren, die wir uns direct aus Eiter dargestellt hatten. Später hatte Herr Prof. Kossel die Güte, uns dergleichen Präparate aus Eiter und Hefe zur Verfügung zu stellen, wofür wir ihm nochmals an dieser Stelle bestens danken. Als Versuchsobjecte dienten hauptsächlich Choleraculturen. Es war aber weder eine Abnahme der Giftigkeit derselben durch Mischung mit den Nucleinkörpern, noch eine Festigung von Thieren durch Vorbehandlung von mit Nucleinen versetzten Choleraculturen zu erzielen.

Von vornherein war auch ein solch' negatives Resultat sehr wahrscheinlich, da die Darstellung der Nucleine und Nucleinsäuren so eingreifende chemische Manipulationen erfordert, dass eben nur noch solche chemische Individuen resultiren können, welche jeder activen Energie entbehren müssen. Für unsere Zwecke konnten nur solche Substanzen in Betracht kommen, welche ihren lebendigen Zustand möglichst gewahrt hatten. Wussten wir doch aus unseren früheren Arbeiten mit den Bacteriengiften, wie empfindlich dergleichen Verbindungen selbst gegen anscheinend indifferente Chemikalien, wie Alkohol, Aether u. s. w. sind. Wir entschlossen uns daher zunächst weitere Versuche mit einfachen wässerigen, schwach alkalischen Auszügen aus zellenreichen Organen zu machen. Aus den schon oben erörterten Gründen berücksichtigten wir nur die Thymusdrüse und die Lymphdrüsen, einige Male auch das Fischsperma. Ausserdem bestimmten uns noch hierzu die Ergebnisse der Analyse; denn da es uns hauptsächlich auf die bekanntlich sehr phosphorreichen Zellkernsubstanzen ankam, so fiel bei der Beurtheilung der mehr oder minder grossen Brauchbarkeit eines Organs zu unseren Untersuchungen der Gehalt an Phosphor sehr ins Gewicht. Der hohe Phosphorgehalt des Fischsperma's ist bereits aus den Arbeiten von Miescher bekannt. Thymus- und Lymphdrüsen haben wir nach dieser Richtung selbst analytisch geprüft. Wir lassen hier das Ergebniss unserer Analysen folgen:

Analyse 1: Die bei 110° C. bis zum constanten Gewicht getrocknete, frisch dem Thier entnommene Thymusdrüse enthielt 71·19 Procent Wasser. Der gesammte Phosphorgehalt der trockenen Substanz wurde nach der Carius'schen Methode bestimmt:

$$0{\cdot}2461^{\text{grm}}\ s \text{ gaben } 0{\cdot}0329^{\text{grm}}\ Mg_2P_2O_7$$
$$= 8{\cdot}63 \text{ Procent } P_2O_5 = 3{\cdot}77 \text{ Procent P.}$$

Da nun in diesem Phosphorgehalt auch der Phosphor des Lecithins enthalten ist, wurde auch die Menge des in der Thymus vorhandenen Lecithinphosphors ermittelt. Derselbe ist äusserst gering, er beträgt nur 0·042 Procent = 1·09 Procent Lecithin.

Analyse 2: Der in der Form von Lecithin vorhandene Phosphor wurde nach einem Verfahren ermittelt, welches zuerst von Hoppe-Seyler beschrieben,[1] dann mit Erfolg neuerdings auch von Carl Alexander[2] angewendet wurde.

[1] Hoppe-Seyler, *Handbuch der chemischen Analyse.* Berlin 1883. 5. Aufl. S. 168ff. u. 425.

[2] *Beiträge zur pathol. Anatomie und allgemeine Pathologie.* Red. von Ziegler. Januar 1891. Bd. XI. Hft. 1. S. 180ff.

110·33 grm Thymus gaben 0·1652 grm $Mg_2P_2O_7$
= 0·096 Procent P_2O_5 = 0·042 Procent P.

Analyse 3: Es wurde ferner der Phosphorgehalt des mit heissem Alkohol und Aether wiederholt ausgewaschenen wirksamen Prinzipes der Thymus, dessen Darstellung weiter unten beschrieben ist, bestimmt. Dasselbe enthielt 1·07 Procent Asche.

0·3664 grm „ gaben 0·0375 grm $Mg_2P_2O_7$
= 6·6 Procent P_2O_5 = 2·9 Procent P.

Das nach der gleichen Methode gewonnene wirksame Princip der Lymphdrüsen zeigte den gleichen Phosphorgehalt.

Analyse 4:

0·4022 grm „ gaben 0·0429 grm $Mg_2P_2O_7$
= 6·89 Procent P_2O_5 = 2·94 Procent P.

Demme[1] hat für das von Alex. Schmidt aus Lymphdrüsenzellen dargestellte Cytoglobin und dessen eiweissartige Spaltungsproducte viel höheren Phosphorgehalt constatirt. Uebrigens ist das Cytoglobin für unsere Zwecke nicht brauchbar.

Schutzimpfungsversuche mit Thymusauszügen hat bereits vor uns Wooldridge[1] und zwar bei Milzbrand gemacht.

Wooldridge ging hierbei von dem Gedanken aus, dass bei dem Eintritt der Immunität sich Vorgänge im Blute abspielen, die mit den Erscheinungen bei der Blutgerinnung eine unleugbare Verwandtschaft besitzen. Wooldridge vermuthete, dass hauptsächlich die fibrinogene Substanz eine grosse Rolle dabei spiele und wählte daher das genannte Organ zu seinen Versuchen, weil es sehr reich an einem Körper sein sollte, den er Gewebsfibrinogen nannte. Eberth und Schimmelbusch[3] konnten indessen Wooldridge's Versuchsergebnisse nicht bestätigen. Auf die angeblichen Schutzimpfungsresultate bei Milzbrand werden wir bei Gelegenheit unserer eigenen Versuche über Milzbrand noch zurückkommen.

Um die unseren Zwecken entsprechende Substanz aus den Zellen der Thymusdrüse von Kälbern zu gewinnen, verfuhren wir folgendermassen.

Zwei bis drei Thymusdrüsen wurden sofort nach der Entnahme aus dem Thiere in das Laboratorium gebracht und mittels der Fleischhackmaschine fein zerkleinert. Die fein zerhackte Masse wurde zu gleichen Theilen mit destillirtem Wasser versetzt, einige Zeit umgerührt, um dann

---

[1] Demme, Ueber einen neuen eiweissliefernden Bestandtheil des Protoplasma. *Inaugural-Dissertation.* Dorpat 1890. Schnakenburg's Buchdruckerei.

[2] Du Bois-Reymond's *Archiv für Physiologie.* 1888. S. 526 ff.

[3] *Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden.* Stuttgart 1888.

ca. 12 Stunden lang im Eisschrank stehen zu bleiben. Alsdann wurde durch Gaze colirt, wobei der Organbrei durch die Fleischpressmaschine fest ausgedrückt wurde.

Die so gewonnene trübe, stark schleimige Flüssigkeit bildete die Stammflüssigkeit für alle weiteren Versuche. Um dieselbe nun zu unseren Experimenten weiter verwenden zu können, war es natürlich nöthig, dieselbe zu sterilisiren. Versucht man ohne Weiteres die Sterilisation der colirten Flüssigkeit, so fallen massige Coagula aus, die in einer klaren Flüssigkeit schwimmen, die nun selbst ganz unwirksam geworden ist. Man muss also dahin trachten, die in der rohen Stammflüssigkeit gelösten Bestandtheile der Thymus auch während des Erhitzens bei 100° C. im Dampfkochtopf nicht ausfallen zu lassen. Dies gelingt am besten durch Zusatz von kohlensaurem Natron und gleichzeitiges Verdünnen mit Wasser. Ganz genaue quantitative Regeln lassen sich für diese Zusätze nicht geben, da die einzelnen Thymusdrüsen, wie dies schon Wooldridge, der in ähnlicher Weise wie wir operirte, sehr richtig bemerkt, in dieser Hinsicht von Natur aus etwas differiren. Daher ist es unbedingt nothwendig, bei jeder Präparation die nöthige Menge von Soda und Wasser, die behufs Verhütung der Coagulation zugefügt werden muss, erst im Reagensglas sorgfältig auszuprobiren. Bei einiger Uebung gelingt dies leicht und sicher. Meistentheils genügt die Verdünnung der Stammflüssigkeit mit der gleichen Menge Wassers und ein Zusatz von Sodalösung bis zur schwachen Bläuung des Lackmuspapiers, gerade das Optimum der Alkalescenz für Züchtungsversuche, um diesen Zweck zu erreichen. Nachdem also die Stammflüssigkeit so hergerichtet ist, erhitze man dieselbe in einem geräumigen Kolben 15 Minuten lang bei 100° im Dampfkochtopfe. Dieselbe nimmt dann eine graubraune Farbe an und es bleibt meistentheils Alles in Lösung, richtiger gesagt in Quellung. Etwaige gröbere Flocken, die trotzdem noch ausgefallen sind, wurden beim nochmaligen Coliren durch feineres Leinen nach dem Erkalten entfernt. Die nunmehr erhaltene Flüssigkeit ist milchig opalescirend und mischt sich in allen Verhältnissen mit Wasser. Zum weiteren Gebrauch wird dieselbe in Reagensgläser übergefüllt und nochmals sterilisirt. Das wirksame Princip lässt sich durch Zusatz eines Tropfen Essigsäure in Gestalt eines dicken flockigen Niederschlages ausfällen und diente in dieser Form als Ausgangspunkt der obigen Analysen (3 und 4).

Die im Reagensglas aufbewahrten Thymusauszüge wurden bald als Nährboden, ähnlich der Nährbouillon, zu Züchtungszwecken benutzt, bald dienten sie in der oben dargelegten Weise zur Mischung mit gewissen Reinculturen. Bei den Züchtungsversuchen erwies sich dieser Thymusauszug für gewisse Bacterien, z. B. für die der Cholera, als zu concentrirt.

Derselbe, welcher eine Concentration von 1 : 2 Wasser zeigte, musste alsdann, um ein üppiges Wachsthum zu erzielen, bis zu 1 : 6 Wasser verdünnt werden. Das Optimum der Verdünnungen ist bei den einzelnen Versuchen in Zahlenwerthen beigefügt. Der Kürze halber bezeichnen wir den Thymusauszug, auf dem Bacterien gezüchtet worden waren, einfach als Thymusbouillon, z. B. Thymustetanusbouillon, diejenigen Thymusauszüge aber, welche mit bereits vollentwickelten gewöhnlichen Culturflüssigkeiten vermischt wurden, nennen wir Thymusmischung und sprechen dann z. B. von einer Thymus-Tetanus-Mischung.

In analoger Weise haben wir uns dann noch weiterhin wässerige Auszüge aus Fischsperma und den Mesenterialdrüsen vom Rinde bereitet und zu unseren Versuchen verwendet. Indessen überzeugten wir uns bald, dass, wenn auch mit derartigen Präparaten ganz befriedigende Resultate zu erzielen waren, dieselben hinsichtlich der Sicherheit des Gelingens aber von den Thymusauszügen weit überragt werden.

Zudem sind letztere lange Zeit unverändert haltbar, die ersteren beiden Auszüge hingegen so ungemein zersetzlich, dass sich schon in wenigen Tagen flockige Niederschläge bilden. In Folge dessen haben wir immer wieder auf die Thymusauszüge zurückgegriffen, zumal deren eventueller Anwendung in der Praxis und im Grossen noch die Billigkeit und leichte Beschaffung in beliebigen Mengen das Wort reden.

Unsere Versuche, die nunmehr einzeln erörtert werden mögen, erstreckten sich auf Tetanus, Cholera, Diphtherie, Typhus, Erysipel, Milzbrand und Schweinerothlauf.

I. Untersuchungen über Tetanus.

Seitdem es dem Einen von uns, Kitasato,[1] zuerst geglückt war, nach dem Vorgange von Behring durch Einspritzung von Bouillonculturen und darauffolgende Injection von Jodtrichloridlösung Kaninchen gegen Tetanus zu immunisiren, sind weitere Publicationen über die Immunisirung hochempfindlicher Thiere nicht mehr erfolgt. Das genannte Verfahren gestattet aber nur die Immunisirung von 40 Procent der Versuchsthiere. Dieser grosse Thierverlust erheischt schon aus praktischen Gründen das Suchen nach anderen, vortheilhafteren Immunisirungsmethoden. Aus diesem Grunde und in Anbetracht des so überaus typi-

---

[1] *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. X. S. 298. — Vergl. auch Behring u. Kitasato, Ueber d. Zustandekommen d. Diphtherie-Immunität u. Tetanus-Immunität. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1890. Nr. 49.

schen Verlaufes des Tetanus haben wir uns entschlossen, unsere ersten Versuche, die gleichsam als Prüfstein für die ganze Methode gelten sollten, gerade am Tetanus anzustellen.

Unsere Bemühungen auf dem sterilisirten, wässerigen Thymusauszug Tetanusbacillen zum Wachsthum zu bringen, waren einige Male von Erfolg begleitet. Hierbei war die merkwürdige Thatsache zu beobachten, dass die Tetanusbacillen auf dem Thymusauszug völlig sporenlos wuchsen. Selbst bei vierzehntägigem Stehen im Brütschrank bildeten die Tetanusbacillen niemals Sporen. Wurden diese sporenlosen Tetanusbacillen in tiefe Traubenzucker-Agarschichten übergeimpft, so entwickelten sich wiederum die gewöhnlichen sporenhaltigen Bacillen. Es haben also die Tetanusbacillen keineswegs die Fähigkeit der Sporulation eingebüsst, sondern nur auf diesem eigenartigen Nährboden geht ihnen jene Fähigkeit verloren.

Mit dieser Thymus-Tetanus-Bouillon stellten wir nun folgenden Versuch an Mäusen an:

Versuch.

5./X. 91.	Maus	Nr.	1	erhält	0·001 ccm	Tetanus-Thymus-Bouillon		subcutan
	„	„	2	„	0·01 „	„		„
	„	„	3	„	0·1 „	„		„
	„	„	4	„	0·2 „	„		„
	„	„	5	„	0·5 „	„		„

6./X. Alle Mäuse sind völlig munter, nur bei Maus Nr. 5 zeigt sich beim Emporheben eine geringe Asymmetrie in der Haltung der beiden Hinterfüsse als erstes Symptom des beginnenden Tetanus.

Am 10./X. ist Maus 5 am Tetanus zu Grunde gegangen.

Alle übrigen vier Mäuse des Versuchs bleiben gesund.

Diesen Versuch haben wir mehrere Male wiederholt und es stellte sich hierbei die tödtliche Dosis der Thymus-Tetanus-Bouillon als zwischen 0·35 bis 0·5 ccm liegend heraus.

Wenn man nun bedenkt, dass nach unseren Versuchen die tödtliche Dosis einer gleichaltrigen Tetanus-Bouilloncultur für eine Maus 0·0001 bis 0·001 ccm beträgt, so ergiebt sich aus dem obigen Versuch, dass die in den Thymuszellen enthaltenen Stoffe die Giftentwickelung auf $^1/_{5000}$ bis $^1/_{3000}$ der gewöhnlichen Giftigkeit herabsetzen.

Dieselben Experimente wurden auch bei Kaninchen vorgenommen.

Versuch.

Kaninchen	Nr.	1	erhält	2·0 ccm	Thymus-Tetanus-Bouillon	subcutan
„	„	2	„	3·0 „	„	„
„	„	3	„	5.0 „	„	„

Alle Thiere blieben dauernd völlig normal, obwohl die tödtliche Dosis einer gleichaltrigen Pepton-Bouilloncultur bereits bei 0·5 ccm beginnt. Der Giftigkeitsgrad zeigte sich also auch bei diesen Versuchen als ganz beträchtlich vermindert.

Der Umstand, dass auf den Thymusauszügen die Tetanusbacillen trotz des gleichmässigen Züchtungsmodus bald heranwuchsen, bald aber nicht zum Wachsthum gebracht werden konnten, bestimmte uns, eine andere Versuchsanordnung zu wählen. Es war damit auch zugleich die Frage zu entscheiden, ob die in der Thymus enthaltenen Stoffe eine Entwickelung des Tetanusgiftes überhaupt nicht zulassen, oder ob dieselben im Stande sind, das bereits gebildete Virus zu zerstören. Zu Tetanusbouillon-Culturen wurde Thymusauszug hinzugefügt und diese Mischung einige Tage im Eisschranke gehalten. Hierbei konnte jedoch die Sporulation der Tetanusbacillen äusserst hinderlich sein. Mischte man nämlich den Thymusauszug zu sporenhaltigen Tetanusbouillon-Culturen, so konnten die Sporen immer noch Tetanus bei den Versuchsthieren erregen, selbst wenn die antitoxischen Körper der Thymusdrüse das Tetanusgift zum grössten Theil zerstört hatten und die Tetanusbacillen in Folge des Luftzutritts abgestorben waren. Wir durften demnach nur sporenfreie Tetanusbouillon-Cultur zu diesen Versuchen verwenden. Zu diesem Behufe schlugen wir folgende Procedur ein. Die Tetanusbacillen werden in streng neutraler Peptonbouillon unter Wasserstoff gezüchtet. Unter diesen Verhältnissen bilden sie in den ersten 30 Stunden, trotz sehr reichlichen Wachsthums, keine Sporen. Man muss daher ca. 24 Stunden nach der Beschickung die Kölbchen öffnen und zu den weiteren Versuchen benutzen. Die Giftbildung ist um diese Zeit schon so stark, dass 0·01 ccm eine Maus tödten.

Diese Bouillon versetzten wir mit Tetanusauszug im Verhältniss von 1:2. Mit dieser Mischung wurden nun alle folgenden Versuche angestellt.

Versuch.

20 ccm sporenfreie Tetanusbouilloncultur werden mit 40 ccm Thymusauszug (1:2) in einem sterilen Erlenmeyer'schen Kölbchen vermischt und gut umgeschüttelt.

Sofort nach geschehener Mischung erhält von dieser Mischung

Maus Nr. 1 . . 0·03 ccm (entspricht 0·01 ccm Bouillon)
„ „ 2 . . 0·06 „
„ „ 3 . . 0·1 „

Alle drei Mäuse erkrankten nach 24 Stunden am Tetanus und gingen zu Grunde.

Eine Abschwächung der Giftigkeit war also nicht erfolgt. Dieselbe Mischung blieb nunmehr 24 Stunden im Eisschrank stehen und alsdann wurden mit derselben von Neuem drei Mäuse injicirt.

Versuch.

Von der 24 Stunden auf Eis gestandenen Mischung erhält

Maus Nr. 1 . . . . . . 0·03 ccm
" " 2 . . . . . . 0·06 "
" " 3 . . . . . . 0·1 "

Nach 24 Stunden ist Maus Nr. 3 tetanisch und nach 48 Stunden verendet.

Maus Nr. 2 zeigt Symptome von beginnendem Tetanus, dem sie auch nach einigen Tagen erlag.

Maus Nr. 1 blieb dauernd gesund.

Nach diesem Schema wurden nun die Versuche weiter fortgesetzt, bis schliesslich, beim Verweilen der Mischung auf Eis während einer Woche hindurch, 0·2 bis 0·3 ccm davon einer Maus injicirt werden konnten, ohne dass darnach irgend welche krankhaften Symtome eingetreten wären.

Man ersieht hieraus, dass die giftzerstörende Kraft des Thymusauszuges für Tetanus bei längerer Einwirkung eine sehr beträchtliche ist.

Den Verdacht, dass dieser Giftverlust der Tetanusbouillon auf Rechnung des längeren Verweilens im Eisschrank zu setzen sei, ist auf Grund der Untersuchungen des einen von uns, Kitasato,[1] über die Widerstandsfähigkeit des Tetanusgiftes, zurückzuweisen.

Nunmehr konnte man erwarten, dass die giftzerstörende Kraft dieser Substanz zum Nutzen der Thiere verwerthbar wäre. Der Gedanke lag nahe, durch Einverleibung dieser Mischungen gegen Wundstarrkrampf hoch empfindliche Thiere gegen eine spätere Impfung mit vollvirulentem Tetanus zu schützen. Nach dieser Richtung hin haben wir an 35 Kaninchen, einer grossen Zahl Mäusen und an einem jungen Hammel die Schutzkraft der besagten Mischung erprobt.

Versuch.

6./X. Kaninchen Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6 erhalten je 0·5 ccm einer zwei Tage alten Mischung (1:2).

7./X. Alle Thiere sind völlig munter. Temperatur und Gewicht sind unverändert.

8./X. Alle erhalten je 1·0 ccm dieser Mischung.

9./X. Alle Thiere munter.

10./X. Injection von je 2·5 ccm.

11./X. Alle Thiere munter.

12./X. Injection von je 4·0 ccm.

13./X. Thiere fressen gut und befinden sich wohl auf.

14./X. " " " " " " " "

15./X. Injection von 6·0 ccm.

19./X. Injection von 10·0 ccm.

[1] A. a. O.

22./X. Sämmtliche durchaus munteren Kaninchen erhalten 1·0 ccm vollvirulenter Tetanusbouillon, ebenso zwei Controlthiere.

Die Controlthiere gingen nach drei Tagen an typischem Tetanus zu Grunde.

Die sechs behandelten Kaninchen bleiben völlig intact.

Zur weiteren Controle der Festigung der vorbehandelten Thiere wurde dreien dieser Kaninchen Blut entzogen und nach dem Vorgange von Behring und Kitasato die Schutzkraft des Blutserums erprobt.

Versuch.

Bei Kaninchen 2, 4, 5 wurde die Carotis freigelegt und je 10·0 ccm Blut steril aufgefangen. Die Carotis wurde unterbunden, die Wunde desinficirt und vernäht. Die Thiere blieben nach der Operation völlig munter. Das Blut wurde behufs Abscheidung des Serums 24 Stunden auf Eis stehen gelassen.

Versuch.

Am folgenden Tage wurden von diesem Serum intraperitoneal einverleibt

Maus Nr. 1	.....	0·5 ccm
„ „ 2	.....	0·3 „
„ „ 3	.....	0·1 „
„ „ 4	.....	0·05 „

Nach 24 Stunden wurde diesen vier Mäusen, nebst zwei Controlmäusen, je eine Platinöse vollvirulenter Tetanusagarcultur subcutan in die Schwanzwurzel eingebracht.

Die Controlmäuse zeigten nach 20 Stunden schweren Tetanus, dem sie nach 24 Stunden erlagen.

Alle mit dem Kaninchenblutserum vorbehandelten Mäuse blieben vom Tetanus völlig verschont und boten selbst nach wochenlanger Beobachtung keine Spur des tetanischen Symptomencomplexes dar.

Diesen Versuch haben wir noch des Oefteren wiederholt, ausnahmslos mit demselben Erfolge.

Hierdurch wird auch der von Kitasato und Behring erbrachte Beweis der Schutzkraft des Serums künstlich immunisirter Thiere von neuem bestätigt.

Bei dieser Gelegenheit gestattet sich der Eine von uns, Kitasato, zur Vervollständigung früherer Versuche einige Experimente mitzutheilen.

Schon früher hatte ich zuerst[1] nachgewiesen, dass das Huhn von Natur aus refractär gegen Tetanus ist, und dass ich mit dem Blute desselben andere Thiere nie gegen diese Krankheit schützen konnte. Bei

---

[1] A. a. O.

Wiederholung dieser Versuche konnte ich meine früheren Angaben vollauf bestätigen.

Versuch.

19./X. 91. Huhn Nr. 1, 2, 3, 4, 5 erhalten je 3·0 ^{ccm} vollvirulenter Tetanuscultur, von der 0·5 ^{ccm} ein Kaninchen innerhalb drei Tagen an Tetanus zu Grunde gehen lässt.

Die Hühner sind in den nächsten Tagen völlig munter.

23./X. erhielten alle fünf Hühner je 5·0 ^{ccm} hochvirulenter Tetanusbouillon.

28./X. Erneute Injection von je 5·0 ^{ccm}.

4./XI. Injection von je 5·0 ^{ccm}.

6./XI. Injection von je 10·0 ^{ccm}.

11./XI. Injection von je 10·0 ^{ccm}.

Im Ganzen erhielt also jedes Huhn 38 ^{ccm} hochvirulenter Tetanusbouillon, ohne dass je ein Symptom von Tetanus sich bemerklich gemacht hätte. Nach 14tägigem Warten entnahm ich aus der Flügelvene sämmtlicher vorbehandelter Hühner Blut und injicirte davon zwölf Mäusen je 1·0 ^{ccm} in die Bauchhöhle. Am folgenden Tage wurde diesen Mäusen eine Oese Tetanusagarcultur in die Schwanzwurzel eingebracht. Die sämmtlichen Mäuse starben, ebenso wie die Controlmäuse, ausnahmslos innerhalb der nächsten 24—30 Stunden an typischem Tetanus.

Ich habe dieselben Versuche auch nach Pausen von drei und vier Wochen wiederholt, aber immer mit demselben negativen Erfolge. Ich bin demnach in der Lage, an dieser Stelle nochmals zu betonen, dass man mit dem Blute des von Hause aus gegen Tetanus immunen Huhnes, auch nach vorheriger Behandlung mit Tetanus, niemals ein gegen Tetanus empfängliches Thier gegen diese Krankheit schützen kann.

Unsere gemeinsam ausgeführten, zuletzt erwähnten Versuche am Kaninchen bewiesen, dass wir mittels Combination von Thymusauszug und Tetanusculturen die Kaninchen innerhalb 14 Tagen gegen Tetanus zu schützen vermochten.

Wir haben denselben Versuch mit dem gleichen erfolgreichen Ausgange bei 35 Kaninchen, die obigen hierbei mit einbegriffen, ausgeführt, so dass wir also nach dieser Methode im Stande sind, 100 Proc. aller Versuchsthiere mit Sicherheit zu schützen.

Dass der hierbei verliehene Schutz ein sehr bedeutender ist, geht schlagend aus den Uebertragungsversuchen mit Blutserum hervor. Wenn man bedenkt, dass bei der Einverleibung von 0·05 ^{ccm} Kaninchenblutserum eine Maus gegen eine Dosis von 0·1 ^{ccm} Tetanusbouillon gefestigt wird, einer Bouillon von der 0·0001 ^{ccm} genügen, um die Controlmaus zu tödten, so berechnet sich der Grad der verliehenen Festigung auf mindestens 1000.

Hierbei berücksichtigen wir nicht einmal die Thatsache, dass mittels Serum nie der volle Grad des Schutzes, sondern nur ein Bruchtheil davon auf andere Thiere übertragbar ist, wie Ehrlich mathematisch sicher nachgewiesen hat. Bei den Kaninchen war demnach der verliehene Impfschutz noch ein viel höherer.

Weiterhin vermochten wir durch systematische Blutentnahmen bei den Kaninchen den Nachweis zu liefern, dass der Grad der Immunität in den ersten Wochen nach erlangter Festigung ohne irgend welchen weiteren Eingriff noch zunimmt. Ueber die Dauer derselben vermögen wir noch kein abschliessendes Urtheil abzugeben, nur soviel ist sicher, dass alle vor vier Monaten vorbehandelten Kaninchen noch heute vollkommen immun sind.

Nachdem also unsere Schutzimpfungsexperimente an Kaninchen so erfolgreich verlaufen waren, beschlossen wir auch den Versuch zu wagen, die gegen Wundstarrkrampf am höchsten empfindlichen Thiere, nämlich Mäuse, direct, d. h. ohne Zuhülfenahme von Serum, zu schützen, ein Versuch, der bislang noch nie gelungen war.

Versuch.

Sechs Mäusen wurden innerhalb vier Wochen Thymus-Tetanusmischung in zehn von 0·03 ^{ccm} bis 1·0 ^{ccm} allmählich steigenden Dosen intraperitoneal injicirt.

Alsdann wurden die Thiere, welche sich stets munter verhielten, mit einer Oese Tetanusagarcultur subcutan an der Schwanzwurzel inficirt. Die Controlthiere starben innerhalb der nächsten 24 Stunden an Tetanus, die sechs vorbehandelten Mäuse befinden sich heute noch wohl auf.

Oeftere Wiederholung dieser Versuche ergab stets denselben günstigen Ausgang.

Derartige Erfolge der Schutzimpfung gegen Tetanus bei so hochempfindlichen Thieren, wie es die Mäuse sind, waren bisher durch keine der üblichen Impfschutzmethoden zu erreichen. Insbesondere lässt sich ein solcher Effect niemals durch steigende Dosen von gewöhnlicher Tetanusbouilloncultur erzielen. Selbst wenn man mehrere Male gerade an die eben tödtliche Dose von injicirter Tetanusbouilloncultur heranreicht und sich die Thiere von den ausgesprochenen tetanischen Symptomen immer wieder erholen, so werden doch dieselben Thiere bei der Application der sicher tödtlichen Menge ebenso prompt wie die Controlthiere getödtet. Man bedarf eben durchaus der genannten Zellstoffe, um die todspendenden Culturen in Schutzkraft verleihende Substanzen umzuwandeln.

Unser Schutzimpfungsverfahren entfaltet auch bei grösseren Thieren seine unfehlbare Wirksamkeit. Als Prüfstein für dasselbe diente ein sieben Monate alter Hammel. Diese Thiere sind wenigstens im ersten Lebens-

jahre sehr empfindlich gegen Tetanus, ältere Thiere hingegen sind etwas widerstandsfähiger. Für einen jungen Hammel reichen 0·5 ccm einer solchen Cultur hin, um ihn an Tetanus eingehen zu lassen. Bei Ziegen genügen schon 0·25 ccm dieser Cultur, um innerhalb vier Tagen typischen Tetanus mit tödtlichem Ausgange herbeizuführen, wie Brieger und Ehrlich bei ihren im Gange befindlichen Versuchen über Immunität durch Säugung an grösseren Thieren constatiren konnten.

Versuch.

Hammel. Gewicht 25·75 kg. Die Injectionen wurden sämmtlich subcutan in der Nähe der Schulter gemacht.

Datum	Temperatur	Vorbehandlung	Gewicht
6. Novbr.	40·7		
7. „	40·9		
8. „	40·2		
9. „	40·1		
10. „	39·5		
11. „	39·7		
12. „	39·7	0·3 ccm Tetanusmischung	25·75 Kilo.
13. „	39·7		
14. „	39·7		
15. „	39·7	0·5 ccm „	
16. „	39·6		
17. „	39·6		
18. „	39·5		
19. „	39·7	1·0 ccm „	
20. „	40·0		
21. „	40·0		
22. „	39·6	2·0 ccm „	25·75 Kilo.
23. „	39·6		
24. „	39·6		
25. „	39·9	5·0 ccm „	
26. „	39·6		
27. „	39·5		
28. „	39·9	10·0 ccm „	
29. „	39·7		
30. „	39·6		
1. Decbr.	39·6	0·5 ccm virulente Tetanusbouilloncultur	
2. „	39·5		
3. „	39·8		
4. „	39·6		
5. „	39·6	1·0 ccm „ „	
6. „	39·7		
7. „	39·6		
8. „	39·9	2·0 ccm „ „	
9. „	40·0		

(Fortsetzung.)

Datum	Temperatur	Vorbehandlung	Gewicht
10. Decbr.	39·7		
11. „	39·6	4·0 ccm virulente Tetanusbouilloncultur	
12. „	39·7		
13. „	39·5		
14. „	39·7		
15. „	39·7	6·0 ccm „ „	
16. „	39·8		
17. „	39·6		
18. „	39·7		
19. „	39·6		28·21 Kilo.
20. „	39·7		
21. „	39·6		

Wir haben also innerhalb von nicht ganz drei Wochen das Thier hochimmun gegen Tetanus erhalten. Denn die Gabe von 5·0 ccm Mischung tödtete andere Hammel bereits ausnahmslos. Dabei ist das Verfahren so sicher und wenig eingreifend, dass das Thier fast nie mit Fieber auf die Injectionen reagirte und am Ende der Behandlung noch eine ansehnliche Gewichtszunahme erfuhr.

Die Serumentnahme am Ende der Behandlung und das reactionslose Ertragen eines mit Tetanussporen imprägnirten Holzsplitters bezeugten nochmals den hohen Immunitätsgrad.

Bei den eben besprochenen Untersuchungen wurden als Infectionsquellen nur grössere Mengen hochvirulenter Bouillon- oder Agarculturen verwendet. Indessen entspricht dieser Infectionsmodus nicht ganz den natürlichen Verhältnissen. Wenn man einem Thiere 0·1 ccm vollvirulenter sporenhaltiger Bouilloncultur oder eine Oese Agarcultur einverleibt, so wird dasselbe innerhalb 24 Stunden vom Tetanus hinweggerafft. Der Tod der Thiere ist hier durch das miteingeflösste Tetanusgift verschuldet. Es handelt sich also hier um eine reine Intoxication.

Die Erkrankungen an Tetanus beim Menschen werden aber durch ganz andere Wege vermittelt. Hier ist man stets im Stande, sobald man nur einigermassen sorgfältig untersucht, an irgend einem Körpertheile, gewöhnlich an den Extremitäten, den Träger der Tetanuskeime in Gestalt eines Fremdkörpers (Holzsplitter, Erdpartikel u. s. w.) rekognosciren zu können. Diese Thatsache findet auch ihre natürliche Erklärung in dem Umstande, dass sowohl das Tetanusgift, sowie die Tetanusbacillen ausserhalb des thierischen Organismus unter dem Einflusse der atmosphärischen Luft und des Lichtes in kurzer Zeit ihre deletäre Macht verlieren, dass eben nur die Sporen der Tetanusbacillen äusserst lange ihre Resistenz und damit ihre furchtbare Kraftäusserung zu bewahren vermögen. Sobald also

irgendwie beim Menschen ein wenn auch nur mit wenig Sporen imprägnirter Fremdkörper eingedrungen ist, keimen diese Sporen aus, die Bacillen vermehren sich und werfen vom Orte ihrer Ansiedelung aus erst ihr specifisches Gift in den Kreislauf herein. Wir haben es also hier mit einer wirklichen Infection zu thun; der Mensch inficirt sich mit Tetanus.

Nun war es durchaus nicht sicher, ob unsere Thiere, die gegen eine Intoxication mit Tetanus geschützt waren, auch gegenüber einer Infection sich refractär verhalten würden. Auf Veranlassung von Herrn Geheimrath Koch haben wir auch nach dieser Richtung hin, und zwar mit dem gewöhnlichen Infectionsträger des Tetanus, mit Holzsplittern, welche mit Tetanussporen imprägnirt waren, Versuche angestellt.

Versuch.

Eine grössere Anzahl von Holzsplittern wurde einen Tag lang mit äusserst virulenten, sporenhaltigen Tetanus-Bouillonculturen, die vorher eine Stunde lang auf 80° C. erhitzt worden waren, durchtränkt. Bei dieser Temperatur werden bekanntlich die Tetanusbacillen und ihr Gift zerstört, während allein die Sporen ihre Lebenskraft beibehalten. Nachdem die überschüssige Bouillon abgegossen, wurden die sporentragenden Splitter getrocknet.

Sechs mit Thymus-Tetanusbouillon vorbehandelten Mäusen wurde je ein derartig präparirter Holzsplitter in eine Hauttasche an der Schwanzwurzel eingespiesst, ebenso zwei Controlmäusen. Die sechs vorbehandelten Thiere blieben völlig frei von Tetanussymptomen, während die Controlmäuse nach 56 Stunden unter den typischen Erscheinungen des Tetanus eingingen.

Dasselbe günstige Resultat erhielten wir auch bei dem Hammel, welcher bereits zu den oben erwähnten Versuchen benutzt worden war.

Es ist uns demnach gelungen, Thiere auch gegen die Infection mit Tetanus zu schützen, mit anderen Worten, dieselben richtig zu immunisiren.

II. Untersuchungen über Cholera.

Unter allen Geschöpfen der Erde wird einzig der Mensch ausserordentlich leicht von der Cholera befallen. Nach Koch[1] erlangt dann „schon der einzelne Mensch durch das einmalige Ueberstehen der Cholera eine gewisse Immunität. Diese Immunität scheint nicht von langer Dauer zu sein, denn man hat genug Beispiele, dass ein Mensch, der während einer Epidemie befallen war, in einer anderen zum zweiten Male an der

[1] Die Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. *Deutsche medicin. Wochenschrift.* 1884. S. 522.

Cholera erkrankte; aber man hört selten, dass Jemand in derselben Choleraepidemie zwei Male befallen wird.“

Im Gegensatz hierzu erkranken Thiere in Cholerazeiten spontan nie an Cholera.[1] Indessen haben Nicati und Rietsch und insbesondere Koch[2] auf experimentellem Wege den Beweis erbracht, dass diese Immunität der Thiere nur eine scheinbare ist, dass nach Wegräumung der der Invasion der Choleraträger hinderlichen Schutzwälle (saurer Magensaft und Darmperistaltik) die Thiere ebenso rasch und unter denselben Symptomen wie der Mensch von einem wirklichen Choleraprocesse ergriffen werden und demselben auch erliegen. Damit war auch die Basis für das Studium der künstlichen Immunität bei Cholera gegeben. Man hat aber derselben bisher noch nirgends Aufmerksamkeit zugewendet, vielleicht aus dem Grunde, weil die auf künstlichem Nährboden gezüchteten Choleraträger alsbald ihre Wirksamkeit einbüssen und daher sich zu solchen Versuchen nicht mehr eignen.

Ein glücklicher Zufall fügte es, dass gerade beim Beginn unserer Studien über Immunität das Institut durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. Pasquale aus Massaua in den Besitz von Choleraculturen gelangt war, welche für Meerschweinchen sich als ungemein pathogen erwiesen, so dass bei genügender und richtiger Einverleibung derselben kein Thier dem Tode entgeht.

Alle unsere Versuche wurden nun mit Bouillonculturen dieser Choleravibrionen angestellt, die drei Tage im Brütofen verweilt hatten. War eine besonders starke Intoxication beabsichtigt, so wurden solchen Bouillonculturen noch mittels Spatel abgekratzte Agarculturen zugefügt. Als Infectionsmodus wählten wir bei einem Theile unserer Versuche die intraperitoneale Infection, bei einem anderen Theile den von Koch[3] vorgezeichneten Weg der directen Einverleibung in den Magen mittels Schlundsonde nach vorheriger Alkalisirung des Magensaftes und Ruhigstellung des Darmes durch Opium.

Als Versuchsthiere dienten uns ausschliesslich Meerschweinchen wegen der hohen Empfänglichkeit derselben für Cholera. Im Ganzen haben wir über 100 Meerschweinchen zu unseren Experimenten verwendet. 0·5 ^{ccm} Bouilloncultur führten bei Meerschweinchen von einem Gewicht von 300 bis 400 ^{grm} mit absoluter Sicherheit bei intraperitonealer Application den Tod herbei. Per os genügten hierzu 5·0 ^{ccm} derselben Bouilloncultur.

Bei Meerschweinchen entwickelt sich nach der Cholerainfection ein ganz charakteristisches Krankheitsbild, das jedoch je nach der Incorporirung in etwas verschiedener Weise sich äussert.

[1] Koch, *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1884. S. 505.
[2] A. a. O. [3] A. a. O.

Injicirt man 0·5 ^{ccm} einer Cholera-Bouilloncultur in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens, so verläuft die Krankheit innerhalb 12 bis 14 Stunden tödtlich. Unmittelbar nach dem Eingriffe verlieren die Thiere ihre natürliche Lebhaftigkeit, verkriechen sich in die Ecken ihres Stalles und kauern da in sich eingesunken still vor sich hin. Kurze Zeit darauf bemächtigt sich der Thiere eine gewisse Unruhe, sie versuchen ihren Ruheplatz zu verlassen, ihre Bewegungen sind aber schwerfällig und bald sinken sie kraftlos zu Boden. Allmählich bildet sich ein lähmungsartiger Zustand des Hintertheiles aus. Der Leib ist stark aufgetrieben und fühlt sich ungemein hart an. Bisweilen durchschütteln dabei krampfhafte Zuckungen die Gesammt-Musculatur. In der Regel hält dieser Zustand 10 bis 12 Stunden an. Die Meerschweinchen sinken alsdann auf die Seite, athmen langsam und oberflächlich, verhalten sich ganz reactionslos. Kopf und Extremitäten fühlen sich kalt an und unter Collapserscheinungen verendet das Thier.

Bei der Infection vom Magen aus ist das Bild insofern ein etwas verschiedenartiges, als die Erscheinungen nicht mit blitzartiger Schnelle ablaufen und der Tod erst nach 1 bis 3 Tagen eintritt.[1]

Bei der Obduction solcher an typischer Cholera zu Grunde gegangener Thiere präsentirt sich „der Dünndarm stark geröthet und schwappend, mit einer wässrig-flockigen, farblosen Flüssigkeit gefüllt.“[2] Häufig zeigt das Bauchfell deutliche Entzündungserscheinungen. Koch[3] selbst hat bereits hervorgehoben, dass die Choleravibrionen durch ihre giftigen Producte ihre deletäre Macht entfalten. Besonders offenbart sich diese Thatsache bei den subcutanen oder intraperitonealen Injectionen von Culturen dieser Kommabacillen, da alsdann nach Koch in wenigen Minuten sich derselbe Symtomcomplex abspielt, „wie er bei cholerakranken Thieren erst 1 bis 2 Tage nach der Injection eintritt, nämlich die lähmungsartige Schwäche der hinteren Extremitäten, Kälte des Kopfes und der Beine, verlangsamte Respiration, welcher Zustand meistens nach einigen Stunden zum Tode führt.“[4]

Pfeiffer[5] hat vor Kurzem in weiterer Ausführung der Koch'schen Beobachtung die toxischen Eigenschaften der Cholerabacillen, als am Leibe der Bacterien selbst haftend, angesprochen und die interessante Wahrnehmung gemacht, dass die intraperitoneal injicirten lebenden Bacillen bald im Thierkörper vernichtet werden.

---

[1] Vergl. Koch, a. a. O. S. 6.
[2] Vergl. Koch, a. a. O. S. 7.
[3] A. a. O. S. 8. [4] A. a. O. S. 8.
[5] *Diese Zeitschrift.* Bd. XI. S. 393.

Aus diesen Erörterungen darf man folgern, dass, wenn auch die Thiere gegen Cholera immun sind, sie der Giftfestigkeit ermangeln. Die Choleravibrionen sind somit nicht infectiös, sondern pathogen für die Versuchsthiere.

Da die Choleravibrionen auf Thymusauszügen sehr rasch und üppig wachsen, so haben wir bei unseren Versuchen mit Vorliebe mit Thymus-Cholerabouillon operirt, weniger hingegen mit Mischung. Hinsichtlich unserer Versuchsanordnung wichen wir auch von der bei Tetanus geschilderten Methode etwas ab, weil wir die Wahrnehmung machten, dass die Thymus-Cholerabouillon noch einen so hohen Grad von Toxicität besass, dass die Einführung der zur Schutzimpfung nöthigen Mengen dieser Flüssigkeit mit grossem Thierverlust verbunden war. Ueberhaupt erwies sich das Choleragift viel widerstandsfähiger als das Tetanusgift. Wir haben daher unsere Thymus-Cholerabouillon 15 Minuten lang auf 65° C. erhitzt und damit unsere Thiere vorbehandelt. Die Toxicität war alsdann fast völlig geschwunden, während die immunisirende Kraft noch wohlerhalten blieb.

Versuch.

8./XI.	Meerschweinchen Nr. 1 . . .	Gewicht	315 grm
	„ „ 2 . . .	„	340 „
	„ „ 3 . . .	„	365 „
	„ „ 4 . . .	„	355 „
	„ „ 5 . . .	„	370 „
	„ „ 6 . . .	„	375 „

erhalten je 1·0 ccm drei Tage alter Thymus-Cholerabouillon, die 15 Minuten lang auf 65° C. erhitzt worden war, intraperitoneal eingespritzt.

9./XI. Also am nächsten Tage bereits wurde diesen Thieren nebst drei Controlmeerschweinchen je 1·0 ccm virulenter Bouilloncultur, die drei Tage lang im Brütschrank gestanden hatte, intraperitoneal einverleibt. Nach fünf bis sechs Stunden erscheinen die vorbehandelten Thiere leicht krank, sie reagirten nämlich träge und sassen ruhig in geduckter Haltung im Käfig. Die Controlthiere sind aber um diese Zeit schon von den oben geschilderten schweren Krankheitserscheinungen heimgesucht. Das eine stirbt nach acht Stunden, die anderen beiden innerhalb zehn bis zwölf Stunden nach der Injection.

Alle vorbehandelten Thiere tummeln sich am nächsten Morgen wieder munter im Käfig herum.

17./XI. Acht Tage nach dieser Intoxication wird den gleichen Thieren wiederum je 1·0 ccm hochvirulenter Cholera-Bouilloncultur in die Bauchhöhle applicirt, ebenso zwei Controlthieren. Genau dieselbe Scene, wie sie eben geschildert, spielte sich wieder vor unseren Augen ab.

Die vorbehandelten und bereits einmal mit Cholera vergifteten Thiere wurden wieder für einige Stunden leicht krank, erholten sich aber wieder am nächsten Tage, die Controlthiere verschieden innerhalb zehn bis zwölf Stunden an typischer Choleravergiftung.

Wir haben diese Versuche an weiteren 60 Meerschweinchen wiederholt. Es stellte sich indessen in der Folge heraus, dass bei mehreren dieser vorbehandelten Thiere nach der Injection von 1·0 ccm Cholera-Bouilloncultur der oben beschriebene leichte Symptomcomplex genügte, um einzelne Thiere hinwegzuraffen. Im Ganzen haben wir bei über 90 Einzelversuchen festgestellt, dass 80 Proc. der vorbehandelten Thiere trotz wiederholter stärkster Intoxication am Leben blieben. Die Controlthiere gingen stets prompt zu Grunde.

Das wichtigste Ergebniss dieser Versuche ist der ungemein rasche Eintritt des Giftschutzes. Denn schon nach 24 Stunden zeigen sich die Thiere gegen die doppelt tödtliche Dosis von Choleragift gefestigt. Diese Thatsache dürfte bei etwaiger Uebertragung unserer Schutzimpfungsmethode gegen Cholera in die Praxis von nicht zu unterschätzender Bedeutung sein. Denn bei einer gerade herrschenden Epidemie würde ein Schutz, der erst nach Wochen sich geltend macht, höchst problematisch sein. Weiterhin kommt dieser Impfschutz einem Heilmittel sehr nahe. Denn sobald man ein krankes Thier oder einen erkrankten Menschen gegen den specifischen Krankheitserreger während der Krankheit selbst schützen, d. h. unempfindlich machen kann, hat diese Krankheit für ihn den gefährlichen Charakter verloren, er ist eben geheilt. In diesem Falle bei einem bereits kranken Individuum bedeutet Giftschutz Heilung. Wir konnten derartige Heilversuche bei Thieren nicht anstellen, da hier die Cholera, wie oben ersichtlich, nicht einmal 24 Stunden dauert. Ist aber die Dauer der Krankheit eine derartige, wie es in praxi öfters vorkommt, dass der Schutzkraft gegen das Choleragift noch Zeit verbleiben würde, voll in Thätigkeit zu treten, dann dürften die Chancen günstiger liegen.

Der von uns erzielte Schutz gegen Choleragift währt nicht länger als zwei Monate. Es nimmt dies nicht Wunder, da ja bei der künstlichen Schutzimpfung als Regel gilt, dass je rascher die Festigung erreicht wird, desto kürzere Zeit sie auch anhält.

Dass nun die Zellsubstanzen der Thymusdrüse bei dem Zustandekommen dieses Giftschutzes von höchster Bedeutung sind, und dass ein gleicher Erfolg ohne dieselben nicht zu erreichen ist, erhellt aus Versuchen mit einfachen Bouillon- oder Agar-Culturen.

Injicirt man nämlich 1·0 ccm einer 15 Minuten lang auf 65° C. erhitzten Bouilloncultur behufs Vorbehandlung, so gehen schon daran die meisten Thiere zu Grunde oder werden wenigstens schwer krank. Man ist also gezwungen, geringere Mengen davon anzuwenden, die aber nicht im Mindesten genügen, irgend welchen Giftschutz zu gewähren. Beim

Erhitzen derartiger Culturen auf mehr als 65° C., wodurch allerdings das Choleragift mehr oder weniger zerstört wird, bleibt erst recht jeder Erfolg aus. Uebrigens werden Thiere, welche eine schwere Choleravergiftung bereits überstanden und sich davon gänzlich erholt haben, bei einer erneuten Injection mit einer der früheren Gabe gleichen Quantität von Choleragift ohne Weiteres hinweggerafft.

Die Hauptrolle, welche den Zellsubstanzen bei unseren Versuchen zufällt, beruht also in ihrer giftzerstörenden Eigenschaft. Dieselbe schwächt bei Cholera das Gift so weit ab, dass bei nachfolgender Erhitzung auf nur 65° C. dieses vollkommen zerstört wird und so völlig genügende Mengen der immunisirenden Substanz eingespritzt werden können.

Aus unseren bei der Cholera und beim Tetanus gesammelten Erfahrungen glauben wir berechtigt zu sein, den Satz aufzustellen, dass toxisches und immunisirendes Princip zwei gänzlich verschiedene Dinge sind. Denn obgleich wir die Giftigkeit unserer Culturen herabsetzten, gewannen und erhöhten wir sogar ihre schützende Kraft. Zu gleichen Resultaten kam auch Carl Fränkel.[1] Einen weiteren Beweis für diese unsere Behauptung bieten die nachfolgenden Thatsachen.

Ausser der oben erwähnten, frischen, hochvirulenten Cultur aus Massaua verfügten wir noch über eine alte, aus der Epidemie in Toulon stammende Cultur, welche Jahre hindurch im Koch'schen Institute fortgezüchtet worden war. Dieselbe hatte hierbei im Laufe der Zeit ganz erheblich an Giftigkeit verloren. Trotzdem waren wir im Stande, mit derselben die Thiere gegen die andere, sehr hochgiftige Choleracultur zu schützen.

Versuch.

Meerschweinchen	Nr. 1	. . . .	Gewicht	380 grm
"	" 2	. . . .	"	370 "
"	" 3	. . . .	"	390 "
"	" 4	. . . .	"	350 "
"	" 5	. . . .	"	355 "
"	" 6	. . . .	"	360 "

erhielten je 1·0 ccm drei Tage alter Thymus-Cholera(Toulon)-Bouillon, welche 15 Minuten lang auf 65° C. erhitzt worden war, intraperitoneal. Am folgenden Tage wurde allen Thieren nebst dreien Controlthieren je 1·0 ccm hochvirulenter (Massaua)-Bouilloncultur in die Bauchhöhle gespritzt.

Nach vier Stunden waren die drei Controlmeerschweinchen, sowie Nr. 4 der vorbehandelten Meerschweinchen schwer krank. Die übrigen fünf schutzgeimpften Thiere zeigten die schon erwähnten leichteren Vergiftungserschei-

---

[1] I. Untersuchungen über Bacteriengifte von L. Brieger und C. Fränkel. — II. Immunisirungsversuche bei Diphtherie von Carl Fränkel. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1890. S. 11, 35.

nungen. Am nächsten Morgen wurden die drei Controlthiere, sowie das schwer erkrankte Meerschweinchen Nr. 4 todt im Stalle aufgefunden, während sich die übrigen Thiere wieder völlig erholt hatten.

Bei Wiederholung dieses Versuchs ergab sich fast ausnahmslos das Vorhandensein der Schutzkraft der wenig giftigen Cultur gegenüber der virulenten.

Wir haben dann bei der Prüfung der Giftfestigung unserer Thiere die Intoxication noch stärker gewählt.

Zu diesem Behufe kratzten wir die Culturmasse aus üppig gewachsenen Agarculturen ab und schwemmten diese noch in hochgiftigen Cholera-Bouillonculturen, welche drei Tage lang bei Brüttemperatur gestanden hatten, auf. Von dieser Aufschwemmung erhielten die vorbehandelten Meerschweinchen je 1·0 ^{ccm} intraperitoneal. Trotzdem überlebten 80 Procent unserer Versuchsthiere diese furchtbare, in der Natur wohl nie vorkommende Intoxication.

Noch blieb uns übrig, den von Koch[1] zuerst angegebenen Infectionsmodus zu versuchen, da dieser, wie Koch selbst betont, dem wirklichen Choleraprocess beim Menschen entspricht.

Versuch.

5./XI.	Meerschweinchen Nr.	1	Gewicht	510 ^{grm}
	„ „	2	„	560 „
	„ „	3	„	560 „
	„ „	4	„	480 „
	„ „	5	„	520 „

erhalten je 1·0 Thymus-Cholerabouillon (15 Minuten auf 60° erhitzt) intraperitoneal.

7./XI. Wiederholung der schützenden Einspritzung.

9./XI. Allen fünf Thieren, sowie zwei Controlthieren wurde mittelst Schlundsonde 5 ^{ccm} einer 5 procentigen Sodalösung in den Magen eingeflösst. Nach einer halben Stunde erhielten die sieben Thiere 5 ^{ccm} hochvirulenter Cholera-Bouillonocultur auf dieselbe Weise in den Magen einverleibt, und gleichzeitig je 1·0 Opiumtinctur in die Bauchhöhle. Nach ca. fünf Minuten lagen alle Thiere in tiefer Narcose. Dieser Zustand dauerte ca. eine halbe Stunde, dann erholten sich sämmtliche Thiere.

11./XI. Die Controlthiere sind gestorben. Die vorbehandelten Meerschweinchen hingegen ganz munter. Die Obduction der gestorbenen Thiere ergab den bereits von Koch geschilderten Befund der intensivsten Röthung der Dünndarmschlingen, die mit Flüssigkeit prall gefüllt waren, in der massenhaft Choleravibrionen nachgewiesen werden konnten.

Ganz genau denselben Versuch haben wir bei 20 weiteren Meerschweinchen wiederholt. Von diesen haben 16 den Eingriff überlebt,

[1] A. a. O.

während sämmtliche Controlthiere in kürzester Frist verendeten. Hieraus berechnet sich die Zahl der durch die Schutzimpfung gegen Cholera gefestigten Thiere wiederum auf 80 Procent.

Man vermag also durch Vorbehandlung vom Peritoneum aus auch gegen nachfolgende Cholera-Infection vom Darme her in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu schützen.

III. Untersuchungen über Diphtherie.

Der erste Autor, welcher bei Diphtherie erfolgreiche Schutzimpfungsversuche veröffentlichte, ist Carl Fränkel.[1] Fast gleichzeitig erschien die bekannte Behring'sche Arbeit[2] über das Zustandekommen der Immunität bei Diphtherie, in welcher Behring sein Verfahren zur Immunisirung der Thiere gegen Diphtherie mittheilte und in der dann weiterhin die grundlegende Thatsache von der Schutz- und Heilwirkung des Blutserums solcher künstlich immunisirter Thiere bekannt gegeben wurde.

Carl Fränkel hat günstige Resultate mit Diphtherie-Culturen erhalten, welche eine Stunde lang auf 65 bis 70° C. erhitzt worden waren. Fränkel benöthigte davon für Meerschweinchen 10 bis 20 ccm. Der Schutz trat nach 14 Tagen ein. Behring bediente sich hauptsächlich der Combination von Jodtrichlorid und Culturen.

Bei einer Krankheit also, bei der schon positive Resultate vorlagen, konnte es für uns nur wichtig sein, überhaupt die Thatsache festzustellen, ob mit unserem Verfahren ebenfalls Schutz zu erreichen ist und ob die Zellsubstanzen auch auf das Diphtheriegift zerstörend einwirken, sowie die etwaigen Vorzüge dieser Methode vor den anderen zu constatiren. Alle diese Punkte können wir in positivem Sinne beantworten.

Liessen wir Bacillen aus einer Diphtherie-Bouilloncultur, von der 0·05 ccm ein mittelgrosses Meerschweinchen innerhalb 48 Stunden tödtete, analog wie bei Tetanus auf Thymus-Bouillon wachsen, so konnten wir von dieser Cultur bei reichlichster Entwickelung der Bacillen 0·5 bis 1·0 ccm Meerschweinchen injiciren, ohne dass dieselben an Diphtherie eingingen. Erst bei grösseren Mengen 1.5 oder 2·0 ccm starben die Thiere. Das Toxalbumin der Diphtherie-Bacillen hatte also auch hier beträchtlich an seiner deletären Wirksamkeit verloren.

Die Herabsetzung des toxischen Effectes war indessen doch nicht so bedeutend, dass wir dem Thiere, die zum Schutze nöthigen Mengen, 2 bis 3 cm ohne Weiteres verabreichen konnten. Wir waren deshalb genöthigt

---

[1] *Berliner klinische Wochenschrift.* 1890. S. 1133.

[2] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1890. S. 1145.

die Thymus-Diphtherie-Bouillon oder Mischung erst noch 15 Minuten auf 65 bis 70° C. zu erhitzen.

Durch diese Proceduren wird das toxische Princip alsdann gänzlich eliminirt, während die schützende Kraft unverändert bestehen bleibt, sodass alsdann die erfolgreiche Vorbehandlung ohne Weiteres gelingt.

Versuch.

5./X.	Meerschweinchen Nr. 1 . . .	wiegt	330 grm
	" " 2 . . .	"	335 "
	" " 3 . . .	"	345 "
	" " 4 . . .	"	337 "

erhielten 2·0 ccm Thymus-Diphtheriebouillon, die 15 Minuten lang auf 65° C. erhitzt war, intraperitoneal.

7./X. Desgleichen.

11./X. Desgleichen.

20./X. wurde diesen Thieren nebst zwei Controlthieren 0·1 ccm virulenter Diphtherie-Bouilloncultur, von der 0·04 ccm die unbedingt tödtliche Dosis war, einverleibt.

21./X. Bei allen Thieren ist die Impfstelle ödematös.

22./X. Die Controlthiere sind todt. Typischer Obductionsbefund der Diphtherie.

Die vorbehandelten Thiere haben bis heute überlebt und noch mehrere Infectionen überstanden. Dagegen stiess sich bei allen diesen Thieren die Umgebung der Impfstelle nekrotisch ab. Unter diesem nekrotisirenden Schorfe konnten wir noch nach einigen Wochen lebende Diphtheriebacillen nachweisen. Die Thiere waren also nicht immun, sie waren giftfest. Die Diphtherie verlief bei ihnen rein local. Gegen das gefährliche todtbringende Gift waren die Thiere geschützt.

Wir haben an 70 weiteren Meerschweinchen die analogen Versuche angestellt. Von denselben wurde der weitaus grössere Theil nach 14 Tage langer Vorbehandlung gegenüber der unbedingt tödtlichen Infection am Leben erhalten, ein geringer Bruchtheil derselben jedoch erlag.

Es giebt eben bis jetzt kein Verfahren, welches Meerschweinchen mit Sicherheit ausnahmslos gegen absolut tödtliche Diphtherie schützt.

Immerhin führt die soeben beschriebene Methode unter allen bisher bekannten Schutzimpfungsverfahren gegen Diphtherie am raschesten zum Ziele und ist mit dem geringsten Verluste verknüpft. Wir haben uns weiter bemüht, für diese so wichtige Krankheit einen rascheren Eintritt des Schutzes zu erzwingen. Auf diesen Punkt werden wir noch im Schlusswort zu sprechen kommen.

IV. Untersuchungen über Typhus.

Hinsichtlich des Typhuserregers herrscht noch vielfach die Meinung, dass er für Thiere nicht pathogen ist. Selbstverständlich mussten wir vor Allem über diesen strittigen Punkt uns Klarheit verschaffen. Nach den Ergebnissen unserer diesbezüglichen Experimente aber steht es unzweifelhaft fest, dass der Koch-Eberth-Gaffky'sche Typhusbacillus für bestimmte Thierspecies als pathogen betrachtet werden muss. Weisse Mäuse und Meerschweinchen gehen ausnahmslos nach der intraperitonealen Injection von Typhusbacillen zu Grunde. Freilich ist damit nur bewiesen, dass eben dieser Mikroorganismus für die betreffenden Thiere pathogen, d. h., dass er sie krank zu machen im Stande ist. Ob diese Krankheit dann als eine Infection, d. h. hervorgerufen durch die Vermehrung der Parasiten im Thierkörper, oder als eine Intoxication, also eine Wirkung des mit den Bacillen einverleibten Giftes, aufzufassen ist, diese Frage bleibt damit noch offen. Ueber diesen Punkt hat bereits schon im Jahre 1887 zwischen Beumer und Peiper[1] einerseits und E. Fränkel und Simmonds[2] auf der anderen Seite ein lebhafter Meinungsaustausch stattgefunden. Diese Frage ist bis auf den heutigen Tag noch nicht ganz entschieden, und wir mussten daher derselben ebenfalls näher treten, allerdings nur insoweit, als es sich um die Auffassung der Wirksamkeit unserer Zellsubstanzen handelte.

Wir pflichten Sirotinin,[3] sowie Beumer und Peiper[4] vollkommen bei, dass der Tod der Thiere nach Einverleibung von Typhusbacillen als die Folge von Intoxication zu betrachten ist.

Bei Thierversuchen mit Typhusbacillen ist es nöthig, stets üppig gewachsene, mindestens drei Tage alte Culturen anzuwenden und den Einverleibungsmodus so zu wählen, dass ein möglichst rascher Uebergang des Giftes in den Gesammtorganismus erzielt wird. Besonders beachtenswerth ist noch die von Hause aus sehr schwankende Virulenz der verschiedenen Typhusculturen. Wir hatten Gelegenheit, auf der Krankenabtheilung des Instituts uns von verschiedenartigen Fällen von Typhus abdominalis, in allen Stadien der Krankheit, Typhusbacillen rein zu züchten und konnten uns hierbei von diesem Unterschied in dem toxischen Effect der einzelnen Culturen überzeugen. Während von der einen Bouilloncultur 0·4 ^{ccm} eine Maus noch nicht tödteten, genügten von einer anderen bereits 0·1 ^{ccm} um das Thier innerhalb 18 bis 24 Stunden eingehen zu lassen.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. II. S. 110ff. u. S. 382.
[2] *Ebenda.* Bd. II. S. 138.
[3] *Ebenda.* Bd. I. S. 465.
[4] *Ebenda.* Bd. II. S. 138.

Zu unseren Schutzimpfungsversuchen benutzten wir eine hochvirulente Cultur, die aus den Mesenterialdrüsen eines an Typhus auf der Höhe der Krankheit verstorbenen Mannes stammte. Eine mit diesen Bacillen beschickte, drei Tage alte Bouilloncultur tödtete in der Gabe von 0.1 ccm jede Maus innerhalb der ersten 24 Stunden, für ein Meerschweinchen von 300 bis 400 grm Gewicht genügten davon 0·5 ccm, um den Tod innerhalb der gleichen Frist herbeizuführen. Die genannten Thiergattungen erwiesen sich überhaupt als am empfindlichsten gegen Typhus. Andere Thiere, wie Kaninchen, sind viel widerstandsfähiger gegenüber der Typhusintoxication und daher für solche Versuche ganz ungeeignet.

Injicirt man einer Maus 0·1 ccm genannter hochvirulenter Typhus-Bouilloncultur in die Bauchhöhle, so treten schon nach 1 bis 2 Stunden die ersten Vergiftungserscheinungen auf. Die Thierchen sitzen ruhig mit gekrümmtem Rücken, reagiren träge auf äussere Eindrücke. Die Fresslust ist gänzlich aufgehoben. Nach 10 bis 12 Stunden machen die Mäuse bereits einen schwer kranken Eindruck. Es sind die Augen verklebt, das Fell ist struppig und beim Seitwärtsneigen des Mäusebehälters fallen die Thiere kraftlos zur Seite. Dieser Zustand der Betäubung leitet dann unmerklich den Tod der Thiere ein. Ganz analog entwickelt sich auch bei Meerschweinchen das Krankheitsbild. Die gleichen schweren Vergiftungssymptome beenden auch hier innerhalb 24 Stunden das Leben.

Bei einer Krankheit, welche wie der Typhus abdominalis noch Jahr ein, Jahr aus zahlreiche Opfer unter den Menschen fordert, empfindet der Praktiker am ehesten das Bedürfniss nach einem specifischen Schutzimpfungs- und Heilungsverfahren. Das Verdienst, seine Kräfte nach dieser Richtung hin zuerst bethätigt zu haben, gebührt Beumer und Peiper.[1] E. Fränkel und Simmonds hatten allerdings bereits früher bei für diese Zwecke völlig unbrauchbaren, weil von Hause aus wenig für Typhusgift empfänglichen Thieren, bei Kaninchen, eine gewisse Immunität beobachtet. Beumer und Peiper injicirten erst kleinste Mengen einer Aufschwemmung von Typhusbacillen, welche Kartoffelculturen entnommen worden waren, dann nach mehreren Tagen einen Tropfen davon u. s. f. bis zur Erreichung der für nicht vorbehandelte Thiere tödtlichen Dosis.

Wir haben dieses Verfahren nachgeprüft und können bestätigen, dass in einem Theile der Fälle bei Mäusen Giftfestigung zu erreichen ist, bei der grösseren Mehrzahl der Mäuse hingegen, sowie insbesondere bei Meerschweinchen, führt dieses Verfahren niemals zum Ziele. Bei der enormen Empfänglichkeit des Menschen für auch noch so geringfügige Mengen des Typhuserregers verbieten sich derartige Schutzmassregeln in praxi von selbst.

---

[1] A. a. O.

Unser Schutzimpfungs-Verfahren bei Typhus abdominalis beruht aut denselben Principien, wie das gegen Cholera soeben erörterte. Auch hier liessen wir die Bacillen drei Tage lang auf Thymusbouillon wachsen. Die in den Zellen der Thymus enthaltenen antitoxischen Stoffe bewirkten dann bereits eine derartige Abschwächung des specifischen Typhusgiftes, dass bei der nachherigen Erhitzung auf 60° C. die zur Schutzimpfung erforderliche Menge ohne jede Gefahr einverleibt werden konnte. Mit gewöhnlicher virulenter Bouillon kann man einen solchen Effect nicht erreichen. Das Typhusgift ist so widerstandsfähig, dass es ohne den gleichzeitigen Einfluss des Thymuszellenextractes bei 60° C. nicht so weit zerstört wird, um die Thiere bei der nachherigen Vorbehandlung intact zu lassen.

Unsere Versuche an weissen Mäusen und Meerschweinchen ergaben, dass die einmalige Vorbehandlung mit auf 60° C. während 15 Minuten erhitzter Thymus-Typhusbouillon diese gegen die Typhusintoxication höchst empfindlichen Thiere ausnahmslos nach Verlauf von 10 Tagen gegen virulentesten Typhus schützt.

Versuch.

26./X. Maus Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6 erhielten je 0·5 ccm, 15 Minuten lang auf 60° C. erhitzter Thymus-Thyphusbouillon. Sofort nach der Injection büssten die Thiere Etwas von ihrer gewohnten Lebendigkeit ein. Am nächsten Morgen sind sie so munter wie gewöhnlich.

7./XI. erhalten alle vorbehandelten Thiere ebenso wie drei Controlthiere 0·3 ccm virulentester Bouillon in die Bauchhöhle. Nach 14 Stunden sind die drei Controlthiere gestorben, alle vorbehandelten Mäuse blieben völlig gesund.

Gleiche Versuche an einer grossen Menge Mäuse waren stets von demselben positiven Erfolge gekrönt.

Andererseits haben wir es auch nicht unterlassen, wie oben bereits erwähnt, Controlversuche mit Typhus-Peptonbouillon, welche ebenfalls 15 Minuten lang auf 60° C. erhitzt worden war. Nur ein minimaler Bruchtheil der damit behandelten Mäuse, niemals aber, wie wir hier gleich bemerken wollen, Meerschweinchen können auf diese Weise gegen das Typhusgift gefestigt werden.

Die mit Thymus-Typhusbouillon an Meerschweinchen angestellten Experimente sind ebenso günstig verlaufen, wie die soeben an Mäusen geschilderten, obgleich ein Schutz dieser Thiere ungleich schwieriger zu erreichen ist.

Versuch.

17./XI. Meerschweinchen Nr. 1, 2, 3, 4, 5 erhielten intraperitoneal 3·0 ccm Thymus-Typhusbouillon, die vorher 15 Minuten lang auf 60° C. erhitzt worden war.

22./XI. Desgl.
29./XI. Desgl.
Am 6./XII. wurde diesen fünf Thieren, sowie drei zur Controle dienenden Meerschweinchen je 1·0 ccm hochvirulenter Typhus-Bouilloncultur in die Bauchhöhle gespritzt.

Am nächsten Tage waren die Controlthiere todt, die vorbehandelten blieben völlig munter.

Dieses an vielen anderen Meerschweinchen wiederholte Experiment bestätigte vollauf die günstigen Ergebnisse, so dass wir also durch eine derartige Vorbehandlung im Stande sind, ausnahmslos alle Thiere gegen die sonst absolut tödtliche Typhusintoxication zu schützen.

In gleich günstiger Weise beeinflussen auch Fischsperma- und Lymphdrüsen-Typhusbouillon die Giftfestigkeit bei Typhus.

Wir haben dann fernerhin die Gelegenheit benutzt, das von Behring gefundene, für die Medicin so überaus wichtige Fundamentalgesetz der specifischen Schutz- und Heilkraft des specifischen Blutserums auch für den Typhus zu prüfen. Die von uns auch hierbei erzielten positiven Erfolge sind nur eine weitere Bestätigung des von Behring proclamirten Grundgesetzes der Medicin.

Versuch.

20./XII. Einem vorbehandelten Meerschweinchen, welches auf 1·5 ccm hochvirulenter Typhus-Bouilloncultur am 8./XII. nicht mehr reagirt hatte, wurde die Carotis der linken Seite eröffnet und 8 ccm Blut entnommen. Die Carotis wurde unterbunden und die Wunde vernäht. Das Thier blieb am Leben.

Das steril aufgefangene Blut wurde behufs Abscheidung des Serums 24 Stunden im Eisschrank stehen gelassen. Am nächsten Tage wurden dann Maus Nr. 1, 2, 3, 4 1·0 resp. 0·5, 0·3, 0·1 ccm Serum in die Bauchhöhle injicirt.

Nach 24 Stunden wurde diesen Mäusen nebst drei Controlthieren je 0·2 virulenter Bouillon in die Bauchhöhle gebracht. Die Controlthiere starben nach 18 Stunden, die mit Serum vorbehandelten waren nie krank.

Von demselben Serum erhielten Maus Nr. 1, 2, 3 intraperitoneal und gleichzeitig damit nebst zweien zur Controle dienenden Mäusen je 2·0 ccm Typhusbouillon. Die Controlthiere wurden am nächsten Morgen todt aufgefunden, die gleichzeitig mit Serum behandelten blieben ganz munter. Der Schutz, mit anderen Worten die Heilung, tritt also hier sofort ein.

Das Blutserum künstlich immunisirter Thiere übt also, gleichwie es Behring und Kitasato für Tetanus und Behring für die Diphtherie dargethan haben, auch bei Typhus Schutz und Heilwirkung aus.

Ob die Blutserumtherapie auch für den Typhus abdominalis beim Menschen praktische Consequenzen zeitigen wird, kann erst die Zukunft lehren.

Hinsichtlich der Dauer der Giftfestigung gegen Typhus können wir vorläufig noch kein endgültiges Urtheil fällen. Unsere vor ca. 4 Monaten behandelten Thiere sind gegenwärtig noch vollkommen giftfest.

Es ist uns also gelungen, durch unsere Vorbehandlung allen Versuchsthieren nach 10 Tagen die Fähigkeit zu übertragen, das sie bedrohende Typhusgift jeder Zeit siegreich zu überwinden.

Wären wir nun im Stande, einem an Typhus bereits erkrankten Menschen diese Eigenschaft zu verleihen, dann müsste er auch, sobald die Wirkung der übertragenen Schutzkraft sich geltend macht, genesen. Je schneller man ein von einer specifischen Krankheit ergriffenes Individuum gegen diese schützen kann, desto schneller und sicherer wird dasselbe dann geheilt werden, denn Schutz und Heilung sind, wie schon oben erörtert, in diesem Falle identisch.

Für die praktischen Zwecke wäre aber ein Schutz, der erst nach 10 Tagen sich entfalten kann, illusorisch. Wir haben daher auch nach anderen Methoden, welche eventuell der Praxis zu Gute kommen können, gefahndet, und sind in der That in weiterer Consequenz unserer Versuche auf Wege geleitet worden, die uns gestatten, Thiere oft schon innerhalb 24 Stunden, sicher aber nach 48 Stunden gegen das Typhusgift zu schützen.

Auf die näheren Einzelheiten werden wir im Schlussworte unserer Abhandlung noch zurückkommen.

V. Untersuchungen über Erysipel.

Auch bei dieser Affection versuchten wir die Wirkung der genannten Zellsubstanzen zu erproben. Indessen ist es misslich, gerade bei Erysipel ausgedehnte Thierversuche anzustellen, da man, um sichere, gleichmässige Resultate zu erzielen, stets über frische Culturen verfügen muss, die natürlich nicht jeder Zeit zu Gebote stehen.

Wir haben uns daher darauf beschränkt, einige Male als bei der Anwesenheit von Erysipelkranken auf der Krankenstation uns Gelegenheit geboten wurde, über ganz frische Erysipelculturen zu verfügen, den Einfluss der Thymuszellsubstanzen auf diese Art der Streptokokken zu studiren. Wir konnten dann in mehreren Versuchen feststellen, dass die Impfung mit den auf Thymus gezüchteten Erysipelkokken völlig resultatlos blieb, während die mit demselben auf Bouillon gezüchteten

Ausgangsmaterial behandelten Controlthiere ausnahmslos erkrankten. Also auch hier bewährte sich, soweit die wenigen Versuche eine Schlussfolgerung gestatten, die giftzerstörende Kraft der Thymuszellsubstanzen.

Ueber Septicämieen.

Bereits in der Einleitung haben wir eine scharfe Grenze gezogen zwischen den toxisch und den septicämisch verlaufenden, parasitären Krankheiten. Bei den toxischen Erkrankungen erzeugt die blosse Anwesenheit der Bacterien als solcher keineswegs den charakteristischen Krankheitstypus, denn dieser vollzieht sich erst auf Grund der gewaltigen Kraftäusserung der von diesen Bacterien abgesonderten Giftstoffe. Daher ist es ohne Weiteres verständlich, dass z. B. beim Tetanus die nur an dem Orte der Einimpfung sich ansiedelnden, relativ wenig zahlreichen Bacterien nicht gefährlich werden können, wofern sie nur ihrer specifischen Giftbildung beraubt sind. Demgemäss musste sich bei den in Rede stehenden Affectionen, wie Tetanus, Cholera u. s. w. unser Augenmerk darauf richten, den Organismus zur Ueberwindung des specifischen Giftes mit einem specifischen Gegengifte auszurüsten.

Ganz anders aber gestalten sich die Verhältnisse bei den septicämischen Processen. Greifen wir als Prototyp dieser Krankheiten den Milzbrand heraus. Bekanntlich wachsen, wenn ein Thier vom Milzbrand befallen wird, die Milzbrandbacillen im Innern desselben in kürzester Frist zu ungeheuren Mengen heran, sodass schon allein diese enorme Anhäufung und Vermehrung der Bacillen an und für sich ein mechanisches Hinderniss bereitet, welches das Getriebe der zum Leben unumgänglich nothwendigen vegetativen Functionen unterbindet und schliesslich ganz lahmlegt. Um nun Thiere vor Milzbrand zu behüten, müssten Mittel und Wege zu Gebote stehen, welche die in den Körper eindringenden und daselbst ausserordentlich rasch wuchernden Bacterien direct zum Absterben bringen. Das Gleiche gilt von den übrigen septicämischen Erkrankungen. Denn auch hier beherrscht in erster Linie die Massenhaftigkeit der im Organismus sich aufstapelnden Bacterien die Krankheitssymptome, während die specifische Giftbildung diesem Factor gegenüber nur eine untergeordnete Bedeutung beanspruchen kann. Damit ist das wesentlichste Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden erwähnten Krankheitsgruppen gegeben. Man wird also Seuchen septicämischen Ursprunges nur dann erfolgreich zu bekämpfen vermögen, wenn man es verstehen wird, die Bacterien selbst im Organismus abzutödten.

Die Septicämieen, für welche die obige Definition der Infection am ehesten zutrifft, lassen sich am besten an Thieren studiren, da sie fast

alle ausgesprochene Zoonosen sind. Sie verhalten sich somit gerade umgekehrt, wie die bisher erörterten für die Menschen ungemein wichtigen Krankheiten.

Im Hinblick auf diese Erwägungen konnten wir auch von unserem Verfahren, welches uns bei den für den Menschen wichtigsten Infectionskrankheiten die ausgezeichnetsten Resultate gegeben hatte, für diese Thierkrankheiten keine allzugrossen Erwartungen hegen. Hatten wir doch eine Substanz in Händen, welche mit ausgesprochen giftzerstörenden Eigenschaften begabt war, die aber andererseits einen üppigen Nährboden für die Bacterien selbst darbot. Die Zellsubstanzen des Thymus, der Lymphdrüsen u. s. w. sind wohl antitoxisch, aber nicht bactericid.

Vermischten wir daher z. B. Schweinerothlauf, gleich wie es oben für Tetanus beschrieben ist, mit Thymusauszug, und liessen wir diese Mischung eine Woche lang im Eisschrank stehen, um alsdann Mäuse damit zu impfen, so gingen diese Thiere sämmtlich prompt zu Grunde. Die Zellsubstanzen haben eben auf die Bacillen selbst gar keinen Einfluss ausgeübt.

Trotz dieser wenig aussichtsvollen Erwartungen haben wir doch die Hauptvertreter der Septicämieen, den Schweinerothlauf und den Milzbrand, zum Gegenstand unserer Experimente gemacht. Hauptsächlich bewog uns dazu der Umstand, dass Wooldridge bei Anthrax mit Thymusextrakten angeblich Immunität erzielt haben will.

VI. Untersuchungen über Schweinerothlauf.

Bei dieser ausgesprochenen Zoonose haben bereits Pasteur und Thuillier mittels abgeschwächter Culturen, den sogenannten Vaccins, Immunität zu Wege gebracht.

Eine andere Methode, welche dasselben Ziel erreichte, beruht auf dem von Behring entdeckten Fundamentalgesetz der Schutzübertragung mittels Serums künstlich immunisirter Thiere. In dieser Weise verfuhren Emmerich und Mastbaum[1]. Dieselben immunisirten Kaninchen mittels subcutaner Injectionen kleiner nicht tödtlicher Dosen von Schweinerothlaufbouillon, ein Verfahren, das bei diesen für Schweinerothlauf wenig empfänglichen Thieren äusserst leicht zum Ziele führt. Bei Mäusen hingegen lässt es stets im Stich.

Die genannten Autoren entnahmen dann diesen immunisirten Kaninchen Blut und Gewebssaft, um damit Mäuse gegen Schweinerothlauf

[1] *Archiv für Hygiene.* München 1891.

refractär zu machen. Diese Immunität durch Antikörper ist jedoch nur von kurzer Dauer, solange nur hält sie an, bis die einverleibten bactericiden Substanzen wieder aus dem Organismus ausgeschieden sind, was in der Regel nach einigen Wochen geschieht.

Unsere eigenen Versuche wurden nur an weissen Mäusen vorgenommen, weil dieselben als die gegen Rothlauf höchstempfindlichen Thiere betrachtet werden müssen.

Analog den anderen Versuchen liessen wir die Bacillen des Schweinerothlaufes in Thymusauszügen wachsen, erhitzten, um die Bacillen zu tödten, 15 Minuten lang auf 60° C. und behandelten alsdann mit dieser Flüssigkeit die Thiere.

Versuch.

10./X. Vier Mäusen werden je 0·5 ccm Thymus-Rothlaufbouillon intraperitoneal injicirt.

15./X. Desgleichen.

20./X. wurden diesen Mäusen, sowie zweien zur Controle dienenden je eine Platinöse hochvirulenter Gelatine-Cultur unter die Haut gebracht.

22./X. Die Controlmäuse sind schwerkrank. Augen verklebt, Haare gesträubt, rasche oberflächliche Athmung. Die vorbehandelten Thiere sind nicht so munter wie vorher.

23./X. Die Controlmäuse sind todt. Befund typischer Schweinerothlauf in Reincultur. Die vorbehandelten Thiere sind schwer krank.

24./X. Die vorbehandelten Mäuse sind ebenfalls an Schweinerothlauf eingegangen.

Derselbe Versuch wurde öfter wiederholt und zwar in der Weise, dass wir zwischen Vorbehandlung und Infection verschieden lange Zeit, von 4 bis 14 Tagen, verstreichen liessen.

Das Resultat war immer dasselbe, wie das bei dem eben beschriebenen Experimente. Zehn Tage nach der Vorbehandlung konnten wir eine etwas grössere Widerstandsfähigkeit constatiren, sodass die Thiere ein oder zwei Tage später starben als die Controlthiere, jedoch von Immunität war noch nichts zu bemerken.

Vielleicht liess indessen sich diese erhöhte Widerstandsfähigkeit benutzen, um auf ihr weiter zu bauen und so schliesslich doch die Thiere völlig refractär zu erhalten.

Derartige Versuche nun waren ausnahmslos von positivem Erfolge begleitet.

Wir gingen in der Weise vor, dass wir zwischen die Vorbehandlung und die stärkste Infection noch eine schwächere einschoben. Zu diesem Behufe gebrauchten wir eine Schweinerothlaufcultur, die einige Monate alt war und Mäuse erst nach 8 bis 10 Tagen tödtete. Die vorbehandelten Thiere ertrugen dieselbe ohne jede Beschwerde.

Versuch.

27./X. Acht weisse Mäuse erhalten je 0·5 Thymus-Schweinerothlauf-Bouillon intraperitoneal.

31./X. Desgleichen.

5./XI. Diesen Thieren wird je eine Platinöse schwach virulenter Schweinerothlauf-Gelatinecultur in eine Hauttasche an der Schwanzwurzel eingebracht.

8./XI. erhielten diese Mäuse nebst drei Controlthieren je 0·2 höchstvirulenter Schweinerothlauf-Bouillon.

11./XI. Die Controlthiere sind an typischem Schweinerothlauf zu Grunde gegangen. Gewebssaft derselben, zu Plattenculturen verarbeitet, zeigte Rothlauf in Reincultur. Die vorbehandelten Thiere sind völlig munter.

13./XI. erhalten die nämlichen Mäuse ein Stück frischer Milz eines soeben wegen Rothlauf geschlachteten Schweines in eine Hauttasche, ebenso geschieht es mit vier Controlmäusen.

15./XI. Abends sind zwei Controlthiere todt. Die beiden anderen sind schwer krank. Die vorbehandelten Mäuse sind völlig munter.

16./XI. Die beiden anderen Controlthiere werden todt aufgefunden. Befund: typischer Schweinerothlauf.

Die vorbehandelten Mäuse sind und bleiben völlig munter.

Aus diesem Versuche können wir also die Ueberzeugung gewinnen, dass die combinirte Vorhehandlung mit Thymusbouillon und abgeschwächter Cultur ausserordentlich sichere Resultate erzielt. Die Wiederholung dieses Versuches an über 100 anderen Mäusen liess uns nie im Stiche und bestätigte somit die Vortrefflichkeit und Sicherheit dieses Immunisirungsmodus.

Dabei ist die Immunität eine so hohe, dass die vorbehandelten Thiere, selbst wenn sie noch unter dem Einflusse einer ersten Infection stehen, bereits die zweite, stärkste Infection mittels Milz von kranken Schweinen anstandslos vertragen.

Diese Immunität hält zudem sehr lange an. Unsere Versuchsthiere sind in dem Augenblicke, wo wir dies schreiben, also seit über vier Monaten, noch völlig unempfänglich für den stärksten Schweinerothlauf.

Es könnte vielleicht den Schein erwecken, als ob wir uns in einen Widerspruch verwickelt haben, wenn wir oben die Meinung vertraten, die Zellsubstanzen der Thymus würden für die septicämischen Affectionen sich minder brauchbar erweisen, wie für die toxischen Erkrankungen, und wir nun trotzdem bei einer so exquisit septicämischen Krankeit, wie dem Rothlauf, ausnahmslos günstige Resultate aufzuweisen haben. Allein wir glauben doch bei unserer Ansicht verharren zu müssen, dass diese Zellsubstanzen hierbei nicht dieselbe Rolle wie bei den toxischen Erkrankungen spielen. Denn auch ohne dieselben gelingt es, durch alte un-

giftig gewordene oder durch sterilisirte Schweinerothlauf-Bouillonculturen in Verbindung mit abgeschwächten Culturen Immunität zu erreichen. Allerdings tritt dieselbe dann nicht so sicher und ausnahmslos ein, wie bei der oben beschriebenen Methode. Ein grösserer Theil der Thiere erliegt bei diesem Verfahren. Wir möchten also den Einfluss der Thymuszellsubstanzen bei Schweinerothlauf dahin beschränken, dass ihre Anwendung die alten Methoden sicher und verlustlos gestaltet und so eventuell deren Anwendung im Grossen zu Gunsten der Landwirthschaft gestatten wird. Natürlich müssen in dieser Richtung hin noch Versuche an Schweinen endgültigen Entscheid bringen.

Dieselben Erfolge sind übrigens auch mit den Zellsubstanzen aus Lymphdrüsen und Fischsperma zu erzielen.

Noch sei es uns gestattet, ein principiell wichtiges Experiment mitzutheilen:

Am 15./XI. inficirten wir sechs Mäuse mit einer alten Rothlaufcultur die innerhalb 8—10 Tagen tödtete. Von diesen sechs Mäusen haben wir 24 Stunden nach der Infection zwei mit Thymus-Rothlaufbouillon, die 15 Minuten lang auf 60° C. erhitzt war, zu behandeln begonnen. Die Thiere erhielten von dieser Mischung je 0·5 ^{ccm} intraperitoneal und zwar täglich. Der Verlauf gestaltete sich nun derart, dass diese beiden Thiere am vierten Tage nach der Infection deutlich krank erschienen. Allein während bei den vier anderen nicht behandelten Mäusen die Krankheit unbehindert ihren Fortgang nahm, kam sie bei diesen nach zwei Tagen zum Stillstand.

Alle Krankheitssymptome bildeten sich zurück und nach zehn Tagen waren die beiden behandelten Mäuse wieder völlig munter, während die anderen vier neun Tage nach der Infection an typischem Schweinerothlauf zu Grunde gegangen waren. Diese Thiere blieben dann dauernd gesund und erwiesen sich nach Monaten bei einer erneuten Infection noch als immun.

Nur diese einzige Gelegenheit bot sich uns, unsere oben ausgesprochene Meinung von der Brauchbarkeit solcher sterilisirter Culturen behufs Immunisirung während der Krankheit, also zur Heilung, auf experimentellem Wege zu begründen. Alle anderen Krankheiten verliefen bei Thieren, wie gesagt, zu rasch, als dass sie sich zu dergleichen Versuchen eigneten.

Wir glauben aber doch durch diesen Versuch die principiell wichtige Thatsache festgestellt zu haben, dass es in günstig liegenden, subacut verlaufenden Fällen gelingen kann, durch rapid erzwungenen Eintritt der Immunität mittelst geeignet präparirter Culturen den bereits ausgebrochenen Krankheitsprocess zu coupiren.

Von weiteren Folgerungen möchten wir vorerst Abstand nehmen.

VII. Untersuchungen über Milzbrand.

Es erscheint vielleicht sonderbar, dass wir den classischen Vertreter der Infectionskrankheiten, diese am eifrigsten von allen Seiten studirte, parasitäre Affection, an den Schluss unserer Versuche setzen. Indessen haben wir uns durch ein ungemein reiches Versuchsmaterial, durch über hundert Versuche davon überzeugt, dass trotz des von allen Autoren in überaus reichlichem Maasse aufgewendeten Scharfsinnes und Fleisses gerade bei dieser Krankheit die Resultate bezüglich der Immunität äusserst unbefriedigend sind.

Als Postulat für die Immunität haben wir den Satz aufgestellt, dass die höchst empfindlichen Thiere der am sichersten wirkenden Infection widerstehen müssen. Auf den Milzbrand übertragen würde man diesen Satz so deuten, dass eine weisse Maus derart zu schützen ist, dass sie die nachherige subcutane Einverleibung eines Milzstückes von einer anderen, eben an höchstvirulentem Anthrax eingegangenen Maus übersteht. Halten wir diese Forderung in ihrer ganzen Strenge aufrecht, dann lässt sich in der ganzen Litteratur kein Fall ermitteln, welcher derselben entspricht. Auf alle diese Fragen ist ja bereits lange vor uns von Koch[1] auch hingewiesen worden.

Wir müssen also im Interesse der Sache hervorheben, dass der Umstand, dass einige Kaninchen und Mäuse, welche einer mittelvirulenten oder gar abgeschwächten Cultur widerstanden haben, oder, wie dies meist der Fall ist, derselben etwas später erlagen, durchaus nicht dazu berechtigt, nunmehr von Milzbrand-Immunität zu sprechen.

Aus diesen Gründen müssen wir auch die bereits erwähnten Wooldridge'schen Versuche bei Milzbrand anders beurtheilen. Wooldridge benutzte zur Vorbehandlung mittels auf Thymusextract gezüchteten Milzbrandbacillen nur Kaninchen, welche durchaus nicht ausnahmslos einer Impfung mit Anthrax erliegen, als Controlthiere dagegen Meerschweinchen, also Thiere, die als ungemein empfindlich gegen Milzbrand, demselben stets erliegen.

Wir haben nun selbst Versuche mit Thymus-, Fischsperma- und Lymphdrüsen-Zellenextracten, auf welchen Milzbrandbacillen gezüchtet worden waren, angestellt und zwar an 150 weissen Mäusen und 35 Meerschweinchen. Die Vorbehandlung wurde von einem Tage bis zu acht Wochen fortgesetzt. Die behufs Präventivimpfung vorbereiteten Culturen wurden zunächst 10 Minuten lang bei 100° C. erhitzt, um die Sporen

[1] *Ueber die Milzbrandimpfung.* Kassel u. Berlin. 1882. Verlag von Theodor Fischer.

zu tödten und davon verschiedene Mengen von 0·2 bis 1·0 ccm an einem Tage, an mehreren Tagen, ja selbst Wochen hindurch den Thieren intraperitoneal eingespritzt. Als diese Methoden erfolglos blieben, verwendeten wir sporenloses Material. Wir verrieben die frisch entnommene Milz eines an Anthrax gestorbenen Meerschweinchens mit ca. 30 ccm Thymusextract, erhitzten 15 Minuten lang auf 70° und behandelten hiermit die Thiere in der oben erwähnten Weise. Mit diesen Methoden gelangten wir nach 14 Tage lang fortgesetzter Behandlung zu einer gewissen Widerstandsfähigkeit der vorbehandelten Mäuse und Meerschweinchen, welche sich darin äusserte, dass die Thiere bei Impfung mit einem Stückchen frischer Anthraxmilz etwas später eingingen als die Controlthiere. Immerhin ist es uns geglückt, eine Reihe von Mäusen und Meerschweinchen gegen eine Anthraxcultur, die innerhalb 60 Stunden zum Tode führte, zu schützen. Und zwar verdanken wir diesen Erfolg dem Umstande, dass wir nach 14-tägiger intraperitonealer Vorbehandlung mit der oben erwähnten sporenlosen Thymus-Anthraxmischung die Thiere noch mit ganz geringen Mengen virulenter Bacillen impften, ehe wir zu der vollen Infection schritten. Das dazwischen geschobene, fein vertheilte aber noch virulente Infectionsmaterial gewannen wir in der Weise, dass wir eine Milz einer soeben eingegangenen Maus mit Thymusextract verrieben. Alsdann verdünnten wir diese Mischung mit Thymusauszug solange, bis ein davon angefertigtes mikroskopisches Präparat im Gesichtsfelde eben nur einen oder zwei Bacillen erkennen liess. Alsdann wurde von diesem verdünnten Gemisch ohne vorheriges Erhitzen den praeventiv geimpften Mäusen eine Platinöse in die Schwanzwurzel eingebracht. Die Controlmäuse starben nach dieser Infection erst nach 6 bis 8 Tagen, eine grössere Anzahl der vorbehandelten Mäuse ertrug indessen diese Procedur. Diesen Thieren wurde alsdann eine Platinöse virulenter Anthrax-Agarcultur, welche die Controlthiere nach 60 Stunden vernichtete, subcutan einverleibt. Von 30 in dieser Weise vorbehandelten Mäusen überstanden noch 12 diesen letzteren Infectionsmodus. Als aber diesen Thieren 14 Tage später ein frisches Stückchen Milz von einer an Milzbrand verstorbenen Maus incorporirt wurde, so gingen sie eben so rasch, ja einige noch schneller zu Grunde, als die Controlthiere. Die an Meerschweinchen in gleicher Art ausgeführten Versuche nahmen denselben Ausgang.

Wir waren somit in der Lage, eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen Milzbrand verleihen zu können, nie aber gelang es uns, wahre Immunität gegen Milzbrand zu erreichen. Wenn nun andere Autoren aus thierischen Organen und Culturen, sei es von Anthrax, sei es von anderen Bacterienspecies, immunisirende oder sogar heilende Stoffe gegen Milzbrand dargestellt haben wollen, so dürfte dieser Befund noch so lange

gerechten Zweifeln begegnen, bevor sie nicht den unumstösslichen Beweis geliefert haben, dass ihre Thiere auch gegen die subcutane Einverleibung frischer Milzstückchen, welche von an Milzbrand eingegangenen Thieren herrühren, also gegen vollsaftige, lebenskräftige Milzbrandbacillen gefeit sind.

Schlussbemerkungen.

Fassen wir die Ergebnisse der vorstehenden Versuche nochmals zusammen, so haben wir folgende Thatsachen ermittelt.

1. Aus gewissen zellreichen Organen gesunder Thiere haben wir Stoffe gewonnen, welche ausgesprochen antitoxisch wirken.

2. Bacterienculturen, welche der Einwirkung solcher Stoffe ausgesetzt werden, schützen die Thiere gegen die betreffenden parasitären Krankheiten.

Ob diese Organe, insbesondere die in ihren Functionen so räthselhafte Thymusdrüse, auch im gesunden Organismus solche schützende und giftzerstörende Verrichtungen ausüben, ähnlich wie es in jüngster Zeit von der Schilddrüse nachgewiesen worden ist, muss der physiologischen Forschung vorbehalten bleiben.

Die nächstliegende Frage, ob der gegen die verschiedenen Affectionen verliehene Schutz allein in der Einverleibung der Zellsubstanzen sich begründet, können wir verneinen. Abgesehen davon, dass diese Zellsubstanzen für sich allein, selbst in grösseren Quantitäten Thieren beigebracht, niemals gegen die in Rede stehenden Erkrankungen Schutz gewährten, war auch die durch Combination solcher Substanzen und Culturen erzeugte specifische Schutzkraft ohnmächtig, eine anders geartete specifische Invasion abzuwehren. So erliegt beispielsweise ein Thier, welches durch Combination von Thymusauszug und Cultur von Schweinerothlauf gegen letztere Seuche gefestigt ist, ohne Weiteres dem Typhus und auch umgekehrt. Der Schutz ist also ein ganz specifischer. Und zwar muss derselbe an die Culturen selbst gebunden sein, da die beigefügten Zellsubstanzen der thierischen Substrate sich nur darauf beschränkten, die toxischen Nebenwirkungen der Culturen möglichst auszuschalten.

Da nach unseren bisherigen Ausführungen solche Schutzsubstanzen nur in den Zellen selbst enthalten sind, lag nunmehr auch die Vermuthung nahe, in dem Bacterienkörper, der nichts weiter als eine Zelle ist, die Bildungsstätte solcher Schutzstoffe zu suchen. Als Kriterium für diese Classe von Körpern betrachten wir, wie oben dargethan, ihren relativ

hohen Phosphorgehalt. An uns trat somit die weitere Aufgabe heran, derartige Bacterienzellsubstanzen möglichst zu isoliren.

Zu diesem Zwecke engten wir alte Culturen, vorerst Typhusbacillenculturen bei 37° C. im Vacuum auf ein geringes Volumen ein und fällten dann mit absolutem Alkohol. Der Niederschlag verblieb einige Zeit unter Alkohol stehen und wurde dann im Exsiccator längere Zeit getrocknet. Durch nochmaliges Lösen im Wasser, und Fällen mit Alkohol resultirte dann beim Trocknen ein weissliches, feines Pulver, das mikroskopisch massenhafte ausgelaugte Bacterienzellen erkennen liess und sich äusserst leicht und klar im Wasser löste. Die Analyse dieses Pulvers ergab auf P_2O_5 berechnet 4.45 Procent, also einen Phosphorgehalt, der unseren Erwartungen völlig entsprach.

Die Thierversuche mit dieser Substanz offenbarten uns aber bald, dass derselben noch ein hoher Grad der Giftigkeit anhaftete. 0·02 grm davon tödteten Mäuse innerhalb 18 Stunden. Verabfolgten wir nur solche Gaben, dass die Thiere zwar krank wurden, sich aber alsdann wieder völlig erholten, dann konnten wir die merkwürdige Thatsache constatiren, dass diese Mäuse sofort gegen eine nachfolgende, sehr starke Typhusintoxication geschützt waren. Bei einer Reihe von Thieren war dieser Schutz schon nach 24 Stunden eingetreten, nach 48 Stunden war er bei Mäusen ausnahmslos vorhanden.

Indessen ist dies Verfahren noch zu eingreifend, wie uns besonders Versuche an Meerschweinchen lehrten, welche bei dieser Art der Vorbehandlung ungemein leicht eingingen. Die Festigung erfordert aber keineswegs, wie oben erläutert, eine vorhergehende stärkere Vergiftung. War es uns doch gelungen bei Cholera und bei Tetanus mit fast ganz ungiftigen Modificationen den stärksten Schutz zu erreichen. Diese Thatsache spricht aber zu Gunsten der Annahme, dass das toxische und immunisirende Princip etwas gänzlich Verschiedenes sind.

Unser Augenmerk musste sich also darauf richten, den in den Culturen enthaltenen toxischen Effect möglichst auszuschalten, die in den Culturen gelegene immunisirende Kraft aber zu bewahren. Gelang uns diese Forderung, dann konnten wir von diesen ungiftigen oder wenigstens nach Möglichkeit entgifteten Substanzen, denen aber die specifische Schutzkraft noch innewohnte, die zur Festigung gegen die specifische Krankheit nothwendigen Mengen in **concentrirtem** Zustande einverleiben und die beabsichtigte Schutzwirkung musste alsdann äusserst rasch erzielt werden. Gerade die Schnelligkeit des Immunisirens ist es, auf die in Hinblick auf die etwaige praktische Anwendung beim bereits Erkrankten, aus den oben öfters angegebenen Gründen (cf. Cholera, Typhus, Schweinerothlauf) der grösste Werth gelegt werden muss. Denn schnelles

Immunisiren eines bereits kranken Thieres ist Nichts weiter als der Naturheilprocess.

Wo hatten wir nun dieses immunisirende und somit heilende Princip zu suchen? Unsere Untersuchungen gaben darauf die Antwort: in der **Bacterienzelle.** Denn wenn wir Typhusculturen durch Chamberland-Filter jagten, erreichten wir keine oder nur sehr geringe Schutzwirkungen. Dieser geringe, aber auch dann noch erreichbare Schutz erklärt sich aus dem stets in Bouillonculturen aufgelösten Inhalt des Bacterienzellleibes selbst, der natürlich in dieser Form das Filter passiren kann.

Also nicht die Stoffwechselproducte, nicht die Toxalbumine, verleihen die Schutzwirkung, sondern einzig die in den Bacterienleibern aufgestapelten Substanzen.

Die Richtigkeit dieser Anschauung wird noch weiter bewiesen durch folgende Thatsache. Flössten wir einfache Thymus-Typhus-Bouillon, also eine verdünnte Aufschwemmung des immunisirenden Principes ein, so bedurften wir 10 Tage bis zur Erreichung des Schutzes, dampften wir aber Culturen auf ein kleines Volumen ein, so sind dazu nur 24 höchstens 48 Stunden erforderlich.

Zwischen der zeitlichen Bildung des Gegengiftes einerseits und der Menge der Bacterien-Zellsubstanzen andererseits besteht also eine directe Proportion.

Die zur Bildung des Antikörpers im Blutserum nothwendige Zeit ist demnach durchaus keine unwandelbare Grösse. Die Schnelligkeit des Eintritts derselben hängt eben nur ab von der absoluten Menge der incorporirten Bacterienzellsubstanzen. Demnach erklären sich alle bisher auf irgend eine Weise erzielten Impfschutzmassregeln (durch abgeschwächte Culturen etc.) allein durch die Einverleibung der Bacterienzellsubstanzen.

Wie wir schon oben erwähnt, müssen vor allen Dingen die immunisirenden Bacterienzellsubstanzen in möglichst concentrirtem Zustande einverleibt werden. Dies lässt sich nur ermöglichen durch Eliminirung der in den Culturen gleichzeitig enthaltenen Toxalbumine.

In den bisherigen Versuchen hatten wir zu diesem Zwecke allein die giftzerstörende Kraft der thierischen Zellsubstanzen benutzt. Nunmehr aber wurde in Anlehnung an frühere Versuche des Einen von uns (Brieger)[1] auf chemische und thermische Einflüsse recurrirt.

Wir haben zu diesem Zweck Typhus-Bouillon-Culturen bei 40°, 50° u. s. f. bis 100° C. eingedampft und dann mit Alkohol ausgefällt.

---

[1] Untersuchungen über Bacteriengifte von L. Brieger und C. Fränkel II. — Immunisirungsversuche bei Diphtherie von Carl Fränkel. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1890. S. 1135. Anmerkung.

Die mit diesen Substanzen an Mäusen ausgeführten Versuche ergaben folgende Resultate. Bei 100° C. geht man des immunisirenden Principes fast gänzlich verlustig. Das Optimum liegt zwischen 80 bis 90° C. Allein auch nach dieser Methode lässt sich durch den Akt der Vorbehandlung eine Erkrankung der Versuchsthiere beim Typhus nicht völlig vermeiden und dürfte auch schwerlich ganz zu umgehen sein. Zunächst ist das Typhusgift äusserst schwer zerstörbar. Es verhält sich in dieser Beziehung ganz anders als das Toxalbumin des Tetanus und der Diphtherie. (In Folge dessen eignet sich das Typhusgift sehr gut zum Studium des chemischen Baues der Toxalbumine, eine Aufgabe, die bereits in Angriff genommen ist.) Ausserdem werden aber nach Einverleibung des Schutzmittels, welches die Bildung der Antikörper veranlasst, gewaltige Aenderungen im Stoffwechsel angeregt, die durch gewisse Reactionen sich kundgeben müssen.

Versuch.

Zehn Mäusen werden je 0·01 ^{gr} des nach Abdampfen von Typhus-Bouillon-Cultur bei 80—90° C. durch Alkohol erzielten, feinpulverigen Niederschlages in wässeriger Lösung intraperitoneal einverleibt. Sofort sind die Thiere etwas krank. Am nächsten Tage haben sich die Thiere wieder erholt. Am hierauf folgenden Tage wird sämmtlichen Mäusen nebst drei Controlmäusen 0·3 ^{ccm} einer hochvirulenten Typhusbouilloncultur, von der 0·1 ^{ccm} sich als tödtlich erwiesen, intraperitoneal injicirt. Nach 18 Stunden sind die Controlmäuse todt. Die vorbehandelten Thiere, welche wiederum einige Stunden erkrankt waren, bleiben nnnmehr dauernd vollkommen munter. Eine später wiederholte verstärkte Injection von Typhus-Bouillon-Cultur bezeugte noch das Andauern des in so überaus kurzer Zeit erfolgten Impfschutzes.

Ausser auf Typhus haben wir unsere diesbezüglichen Versuche auch auf Diphtherie und Cholera ausgedehnt. In Hinblick auf eventuelle spätere praktische Verwerthung unserer Erfahrungen, haben wir uns bestrebt bei möglichster Concentrirung der schützenden und heilenden Bacterienzellsubstanzen jede Gefahr bei der Anwendung derselben auszuschliessen. Durch Combination der Wirkung der giftzerstörenden thierischen Zellsubstanzen sowie der thermischen und chemischen Einflüsse auf Culturen lässt sich das gewünschte Ziel erreichen. Wegen der Abreise des Einen von uns (Kitasato) können wir auf diese Untersuchungen erst später zurückkommen.

Schliesslich führen wir als charakteristische Eigenschaften der immunisirenden Substanzen, soweit unsere Untersuchungen uns ein Urtheil gestatten, an, 1. dass sie einen relativ hohen Phosphorgehalt besitzen, 2. dass sie im Gegensatz zu den Toxalbuminen, wenn über-

haupt nur sehr schwer durch Thonfilter passiren, und 3. dass sie (die immunisirenden Substanzen bei Tetanus, Diphtherie und Typhus) bei 100° zerstört werden.

Die Buchner'schen Proteïne[1], die ebenfalls an Bacterienzellleiber gebunden sind und die Siedehitze aushalten, sind zunächst von anderen Bacterienspecies gewonnen und demzufolge nicht direct mit den unserigen Substanzen vergleichbar. Indessen müssen wir hervorheben, dass unsere immunisirenden Substanzen keine Entzündung und Eiterung anregen und auch der Siedehitze nicht widerstehen.

Nachtrag während der Correctur: Um etwaigen Missverständnissen vorzubeugen, heben wir ausdrücklich hervor, dass Koch bereits die Bacterienzellen zur Heilung bei Tuberculose benutzt hat. (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1891, Nr. 3, S. 101.)

---

[1] *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 32 u. 33. — *Berliner klinische Wochenschrift.* 1890. S. 216, 675.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung.

Von

Prof. Dr. **Paul Ehrlich.**

Eine der vornehmsten Aufgaben der Medicin besteht in der Lösung der Frage, wie der thierische Organismus gegen die Infectionen geschützt werden kann. Nachdem insbesondere durch Pasteur und Koch, sowie deren Schüler die Aetiologie für die meisten jener Krankheiten gefunden, gilt es, diese Errungenschaften auch nach der praktischen Seite voll und ganz auszubeuten und sie den Zwecken einer Heilkunde, im wahren Sinne des Wortes, dienstbar zu machen.

Hat ja doch die Natur selbst durch das seit uralten Zeiten bestehende Räthsel, wonach ein Organismus, der einmal von einer bestimmten Infectionskrankheit, wie Pocken, Typhus befallen, vor der gleichen für längere Zeit, sogar für immer geschützt war, den Weg vorgeschrieben, der dem erwünschten Ziele zuführte. Selbst eine so wunderbare Entdeckung, von der Tragweite der Jenner'schen Schutzpockenimpfung, ist über ein Jahrhundert lang ohne jeden befruchtenden Einfluss auf die Medicin geblieben, eben nur aus dem Grunde, weil ein Einblick in das Wesen der Infectionskrankheiten vollkommen mangelte. Im Lichte unserer jetzigen Anschauungen und Kenntniss erscheint die Jenner'sche Entdeckung nicht mehr als ein unerklärbares, vereinzelt dastehendes Phänomen, sondern als der Ausdruck eines fundamentalen Principes, welches die Mehrzahl, vielleicht die Gesammtheit der Infectionskrankheiten beherrscht — desjenigen der Immunität.

Wenn sich unter dieser Fahne eine grosse Zahl von Forschern sammelt, so geschieht es wohl vorwiegend aus dem Grunde, weil man sich immer mehr bewusst wird, dass die Kräfte, welche die Natur zur Heilung benützt, doch den Vorzug vor allen anderen Heilmitteln verdienen.

In dieser Beziehung stellt sich diese Richtung, welche die Naturheilkunde in des Wortes vollster Bedeutung repräsentirt, in einen gewissen Gegensatz zu der chemiatrisch-symptomatischen Behandlung, die in der Form der modernen Antipyretica bei der Behandlung der Infectionskrankheiten gerade in dem letzten Jahrzehnt die Hauptrolle gespielt hat.

I. Ueber die Vererbung der Immunität.

Es ist naturgemäss, dass man sich in erster Reihe der Erforschung des Wesens der Immunität zugewandt hat, und waren es insbesondere die Arbeiten von Behring, Kitasato, Buchner u. A., welche durch den Nachweis der antitoxischen resp. bacterienfeindlichen Function des Blutserums eines der Hauptprincipien des Immunisirungsvorganges erkannten. Ich hielt es nun für nothwendig von dem neu gewonnenen Standpunkte aus das Wesen der sogen. Vererbung der Immunität einer eingehenden Analyse zu unterziehen. Abgesehen von älteren klinischen Beobachtungen, die vorzugsweise Pocken und Syphilis betrafen, ist bei den zahlreichen Experimenten über die Immunisirung die Thatsache constatirt worden, dass die specifische Immunität vielfach von den Eltern auf die Nachkommenschaft übertragen wurde; solches ist der Fall bei Milzbrand, Ovine, Rauschbrand, Pneumonie und noch anderen.

Dennoch glaube ich behaupten zu können, dass diese zumeist mehr gelegentlich gemachten Beobachtungen uns über das sogen. Wesen der Vererbung einen Aufschluss nicht geben, insofern, als hier drei verschiedene Möglichkeiten vorliegen, welche, principiell verschieden, auch getrennt behandelt werden müssen.

Es kann nämlich die Immunität der Nachkommen bedingt sein

1. durch die Vererbung im ontogenetischen Sinne,
2. durch eine Mitgabe des mütterlichen Antikörpers,
3. durch eine directe intrauterine Beeinflussung der fötalen Gewebe durch das immunisirende Agens.

Es ist mir gelungen, eine einfache Versuchsanordnung zu finden, die es ermöglicht, für jeden einzelnen Fall die Art der überkommenen Immunität festzustellen.

In erster Linie musste die Frage interessiren, ob eine Vererbung im wahren Sinne des Wortes stattfinde, d. h. ob durch das Keimplasma als solchem die Immunität übertragen werde. Die Lösung dieser Aufgabe darf einen hohen biologischen und praktischen Werth beanspruchen.

Es wird wohl jetzt allgemein, im Gegensatz zu der ursprünglichen Darwin'schen Theorie, angenommen, dass erworbene Eigenschaften als

solche nicht vererbt werden. In der umfänglichen Litteratur, die über die Frage handelt, werden grösstentheils Fälle, die meist grob-anatomischer Natur sind (Missbildungen, Verstümmelungen u. s. w.) mit Vorliebe zur Entscheidung dieses Problems herangezogen. Es ist nun die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass weit eher als die auffallende Abänderung eines bestimmten Organtheiles Zustände, welche wie die der Immunität eine Modification des gesammten Organismus darstellen, besonders leicht vererbt werden können. In dieser Beziehung stellen auch meine Versuche, an einem einwandsfreien Material vorgenommen, geradezu ein „Experimentum crucis" dar.

Noch bedeutsamer ist vom praktischen Standpunkte aus die epidemiologische Seite dieser Frage. Wenn wir betrachten, dass gewisse Infectionskrankheiten, wie z. B. die Masern, im Laufe der Zeit einen Theil ihrer Malignität eingebüsst haben, wenn wir sehen, dass bestimmte Raçen, wie z. B. Neger und Mulatten, gegen eine bestimmte Infectionskrankheit (Gelbfieber) fast immun, während die Weissen sehr empfänglich für dieselben sind, so wird diese Erscheinung ja vielfach dadurch erklärt, dass es sich hierbei eben um den Summationseffect der Immunitätsvererbung handeln könne. Allerdings ist hiergegen auch schon geltend[1] gemacht worden, dass es sich hier auch um den Ausdruck einer Naturzüchtung handeln könne, d. h. dass im Laufe der Zeit die Glieder der empfänglichen Familien ausgestorben, die widerstandsfähigen Varietäten dagegen am Leben geblieben und eine immune Generation erzeugt hätten. Auch nach dieser Richtung hin schien daher eine genaue Untersuchung der diesbezüglichen Vorgänge dringend geboten.

Bei diesen Vererbungsstudien, bei denen ich von den Herren Dr. Lazarus und Dr. Benario auf's Beste unterstützt worden bin, habe ich an erster Stelle die giftigen Pflanzeneiweissstoffe, wie Ricin und Abrin, benutzt. Ich habe schon in meinen früheren Arbeiten gezeigt,[2] dass diese Körper in ihrem Verhalten die weitgehendsten Analogieen mit den Infectionsstoffen darbieten, insbesondere mit den Toxinen und Toxalbuminen. Auch von anderer Seite ist dieser enge Connex, für den ich demnächst noch weitere schlagende Beweise erbringen werde, bestätigt worden. Massgebend aber für die Wahl dieser Stoffe war in erster Reihe der Umstand, dass hierbei ohne Mühe hohe Immunitätsgrade erreicht werden konnten, dass den letzteren eine grosse Stabilität innewohnte, und dass die quantitative Bestimmung eine leichte und absolut genaue war. Es musste hier bei den hohen Immunitäts-

---

[1] Ziegler, *Beiträge zur pathologischen Anatomie und Physiologie*. 1886. Bd. I.

[2] Experimentelle Untersuchungen über Immunität. *Deutsche medicin. Wochenschrift*. 1891. Nr. 32 u. 44.

ziffern, die das Vielfache von Hundert erreichten, evident hervortreten, ob auch nur ein geringer Bruchtheil der Immunität erblich übertragen werde. — Zu diesem Behufe hatte ich nun in grösserem Umfange Züchtungsversuche systematisch angestellt und in verschiedenen Reihen vor allem den Einfluss des Vaters und der Mutter zu trennen gesucht.

Die Frage, ob nicht das Sperma als solches die Immunität übertragen könne, erschien von ganz besonderer Wichtigkeit, zumal nach dieser Richtung hin so gut wie keine Voruntersuchungen vorliegen.[1]

Ich lasse zunächst das Resultat eines Versuches in tabellarischer Uebersicht folgen, bei dem ein Männchen von hoher Abrinfestigkeit — es war Monate lang mit relativ hohen Dosen von festem Abrin gefüttert worden — mit einem normalen Weibchen gepaart wurde. Zur Erläuterung der Tabelle möchte ich noch erwähnen, dass nach meinen früheren Ermittelungen beim Abrin Lösungen von 1:100000 (1^{ccm} auf 20^{grm} Lebendgewicht) die absolut tödtliche Dosis darstellen, während gelegentlich bei ganz empfindlichen Thieren noch Verdünnungen von 1:400000 den Tod verursachen können.

Tabelle I.

Kinder von hoch-Abrin-immunem Vater und normaler Mutter.

Nummer	Alter	Gewicht	Dosis	Multiplum der absolut tödtlichen Dosis.	Ausgang	Gleichaltrige Controlmaus
	Tage	grm				
1	30	5·5	0·27 $^1/_{150000}$	0·66	† nach 4 Tagen; geringer Darmbefund.	—
2	30	5·4	0·27 $^1/_{75000}$	1·33	† nach 4 Tagen.	—
3	37	7·0	0·35 $^1/_{500000}$	0·20	† nach 4 Tagen; kein Befund.	Mässig indurirt; enthaart, nach $1^1/_2$ Monaten wieder normal.

[1] Sehr charakteristisch äussert Arloing: „(*Les virus*, Paris 1891, p. 285). Quand le père est géuri d'une maladie virulente lorsqu'il participe à l'acte de la fécondation, il peut encore transmettre une partie de l'immunité, dont il jouit. L'ovule mâle, souche de l'élément fécondant, a été dynamiquement modifié à la fin de la maladie du père de la même manière, que l'oeuf chez la femelle; par consequent, il apporte dans l'ovule, en y pénétrant, une substance vaccinée, qui se répartira dans toutes les cellules de l'embryon et du foetus. Il ne faut pas oublier, en effet, que le spermazoide entre dans l'oeuf et se confond avec le pronucléus femelle, que les filaments chromatiques sucœ́dants au pronucleus se répartissent également entre les noyaux des deux premierès cellules, au début de la segmentation de l'ovule fécondé, et ainsi de suite, de sorte que tous les éléments du jeune sujet portent en eux un atome de protoplasma resistant associé à une portion plus considérable provenant de a mère.

(Fortsetzung.)

Nummer	Alter	Gewicht	Dosis	Multiplum der absolut tödtlichen Dosis	Ausgang	Gleichaltrige Controlmaus
	Tage	grm				
4	37	5·5	0·3 $^1/_{300000}$	0·33	† nach 4 Tagen; Darmhämorrhagie.	Keine Induration oder Enthaarung, bleibt normal.
5	45	10·0	0·5 $^1/_{300000}$	0·33	Stark indurirt; nach 9 Tagen gefressen.	Nach neun Tagen agonal getödtet; Darmcholera; Injectionsstelle etwas sulzig.
6	45	7·0	0·35 $^1/_{500000}$	0·20	Starke Induration. Enthaarung. Rückennekrose. Ausgang in Heilung.	—

Aus dieser Uebersicht geht nun mit unwiderleglicher Sicherheit hervor, dass die Nachkommenschaft nicht den geringsten Grad von Abrinfestigkeit besessen hat, sondern sogar eine über das gewöhnliche Maass gesteigerte Empfindlichkeit gegen dieses Toxalbumin zeigte. Ich schliesse auf Grund dieser und anderer beim Ricin gemachten Erfahrungen, dass das Idioplasma des Sperma nicht im Stande ist, die Immunität zu übertragen.[1]

Weit complicirter gestalten sich die Verhältnisse in Betreff der mütterlichen Vererbung. An erster Stelle muss man — um wirklich einwandsfreie Resultate zu erzielen — hier von Thieren mit fixer, schon bestehender Immunität ausgehen. Wollte man Thiere benutzen, bei denen sich noch während der Gravidität Immunisirungsvorgänge oder Steigerungen abspielen, so muss man sich bewusst sein, dass hier nur ein negatives Resultat eindeutig ist, insofern ein positives auf eine directe intrauterine Immunisirung der fötalen Gewebe zurückgeführt werden kann.

Wenig oder gar keine Bedeutung hat dagegen die Wahl des Männchens. Ich habe im Anfang meiner Untersuchungen, als ich noch eine Vererbung durch das Sperma für möglich hielt, zunächst die Zuchten auseinander gehalten. Später habe ich jedoch diese Trennung nicht weiter durchgeführt, da auch in dieser Versuchsanordnung der schon oben erwähnte Mangel einer Spermaübertragung zu Tage trat.

[1] Ich möchte hierzu bemerken, dass diese Anschauung in der menschlichen Pathologie nur in einem Falle in Betracht kam, nämlich bei dem sog. Profeta'schen Gesetze, laut dem die gesunde Nachkommenschaft syphilitischer Eltern auch ihrerseits gegen diese Affection geschützt seien. Dieses Gesetz wird jedoch von der Mehrzahl der Syphilidologen als ganz unbewiesen, ja bei rein paterner Syphilis nicht einmal als wahrscheinlich angesehen.

Es muss noch betont werden, dass die genaue zahlenmässige Untersuchung über die Höhe und Dauer der Immunität in erheblicher Weise durch den Umstand erschwert wird, dass jedes Versuchsthier, um die leicht eintretende secundäre Immunisirung zu vermeiden, nur einer einmaligen Prüfung unterzogen werden darf. Es ist fehlerhaft, giftfest befundene Kinder, wie dies bereits geschehen, in bestimmten Intervallen zu prüfen und so etwa die Dauer der Immunität festzustellen.

Was nun meine Erfahrungen anbetrifft, so beziehen sich dieselben auf Thiere, die gegen Ricin, Abrin und Robin, dem giftigen Princip der Akazienrinde, gefestigt waren.

Bei all' diesen Versuchen wurde im Gegensatz zu der ersten (paternen) Serie gleichmässig ein positives Resultat erzielt, indem zu einer gewissen Zeit — etwa vier Wochen nach der Geburt — eine ausgesprochene Immunität der Nachkommenschaft nachzuweisen war. Dieselbe manifestirte sich sowohl in dem Ausbleiben der typischen Reizerscheinungen, wie sie am Auge und dem Unterhaut-

Tabelle II. **Vererbungsversuche.**

Nummer	Versuch	Alter	Art der Immunität	Prüfung. Multiplum der absolut tödtl. Dosis	Ausgang	Bemerkungen
1	15./VII.	21 Tage	Abrin	0·66	dauernd normal	Normal. Mäuse wären gestorb. oder hätten eine ausgedehnte Induration erfahren.
2	15./VII.	21 „	„	1·33	desgl.	
3	15./VII.	21 „	„	1·33	desgl.	
4	27./V.	1 M. 4 Tg.	Ricin	5·00	desgl.	
5	7./VII.	1 „ 11 „	„	10·00	ausgedehnte Nekrose	
6	12./X.	1 „ 15 „	„	4·00	dauernd normal	
7	2./I.	1 „ 16 „	Robin	ca. 1·00	colossale Nekrose	Controlmäuse †
8	30./VI.	1 „ 26 „	Abrin	4·00	Nekrose, secundär † nach 14 Tagen	
9	24./VIII.	2 Monate	„	0·33	Enthaarung, Nekrose, Heilung	
10	24./VIII.	2 „	„	1·33	† nach 4 Tagen	
11	4./XI.	2 M. 8 Tg.	„	1·10	desgl.	
12	14./IX.	2 „ 20 „	„	0·25	desgl.	
13	14./IX.	2 „ 20 „	„	1·33	desgl.	
14	21./I.	2 „ 26 „	Ricin	2·00	† nach 5 Tagen	
15	18./X.	3 Monate	„	1·00	colossale Induration	
16	4./XII.	3 M. 6 Tg.	„	1·60	† nach 3 Tagen	
17	14./X.	3 „ 6 „	Abrin	1·25	† nach 4 Tagen	
18	18./X.	3 „ 10 „	„	1·00	† nach 5 Tagen	
19	14./IX.	3 „ 18 „	Ricin	1·00	desgl.	
20	24./VIII.	3 „ 20 „	Abrin	1·00	† nach 9 Tagen	
21	17./X.	3 „ 22 „	„	1·25	† nach 5 Tagen	
22	14./IX.	3 „ 23 „	„	0·66	schwere Induration	

zellgewebe auftreten, als auch in der Resistenz gegen das Vielfache der tödtlichen Dosis. — Weiterhin war aber auch die Aufgabe zu entscheiden, ob diese Giftfestigkeit eine andauernde oder nur vorübergehende sei. (Vgl. nebenstehende Tabelle II.)

Ein Blick auf diese Zusammenstellung zeigt nun, dass etwa $1^1/_2$ Monate nach der Geburt noch zweifelsohne Immunität vorhanden ist, die aber rasch verschwindet, so dass schon zu Beginn des dritten Monates, sicher am Ende desselben jede Spur erloschen ist. Die Erklärung dieser Erscheinung ist nach unseren jetzigen Anschauungen eine sehr einfache. Wir können zur Zeit zwei Arten von Immunität unterscheiden, von denen man die eine vielleicht als active, die andere als passive bezeichnen möchte. Bei der ersten Form, der Immunisirung *κατ' ἐξοχήν*, handelt es sich um eine eigenartige Adaption des Organismus, die in vielen Fällen, insbesondere aber beim Ricin und Abrin, durch eine ausserordentliche Stabilität charakterisirt ist. Wenn in diesem Fall der Organismus befähigt ist, antitoxische oder bactericide Stoffe activ zu bilden, so handelt es sich bei der zweiten Form der Immunität um die passive Zufuhr schon fertig gebildeter Antikörper (Behring, Kitasato). Wenn es auch gelingt, auf diesem Wege (durch Zuführung von Antiserum) einem bestimmten Organismus sofort beliebig hohe, oft staunenswerthe Grade der Immunität zu verleihen, so ist diese Art der Festigkeit nach der Natur der Sache eine zeitlich eng begrenzte. Sobald der Antikörper ausgeschieden ist — und dies erfolgt je nach der Art zwischen 30 bis 60 Tagen — ist selbstverständlich jede Andeutung von Immunität erloschen.

Nach diesen Ausführungen ist es nicht zweifelhaft, dass die Immunität, die wir bei der Nachkommenschaft immuner Mütter beobachtet, unter die zweite Kategorie, der passiven Immunität, zu rechnen ist und auf einer Mitgabe der maternen Antikörper beruht.

Zur weiteren Bestätigung dieser Anschauungen habe ich noch die zweiten Generationen einer Untersuchung unterzogen, d. h. solche Thiere, die der Paarung der Nachkommen immuner Eltern entstammten.

Tabelle III. **Enkelgeneration.**

Prüfung der Enkelgeneration auf Vererbung der Abrin-Immunität.

Nr.	Versuch	Alter a) d. Enkels bei der Prüfung	Alter b) seiner Mutter bei der Entbindung	Prüfung	Multiplum der absolut tödtlichen Dosis	Ausgang
1	17./X.	1 M. 2 Tg.	2 M. 7 Tg.	1:80000	1·25	† nach 5 Tagen.
2	18./X.	1 „ 3 „	2 „ 8 „	1:30000	3·33	† nach 2 Tagen.
3	20./X.	1 „ 5 „	2 „ 10 „	1:400000	0·25	Umfangreiche Nekrose, bleibt leben.

(Fortsetzung.)

Nr.	Versuch	Alter a) d. Enkels bei der Prüfung	Alter b) seiner Mutter bei der Entbindung	Prüfung	Multiplum der absolut. tödtlichen Dosis	Ausgang
4	17./X.	21 Tage	3 M. 3 Tg.	1:500000	0·2	Schwere Induration. Enthaarung. † secundär nach 13 Tg.
5	17./X.	21 „	3 „ 3 „	1:400000	0·25	Schwerkrank. Induration. Enthaarung; bleibt leben.
6	17./X.	21 „	3 „ 3 „	1:200000	0·5	† nach 4 Tagen.
7	17./X.	21 „	3 „ 3 „	1:100000	1·0	† nach 3 Tagen.

In Uebereinstimmung mit dem früher Gesagten war auch hier nicht die geringste Immunität zu constatiren. Wir sind deshalb berechtigt, den Schluss zu ziehen, dass ebensowenig wie das Spermatozoon die Eizelle Immunität übertragen kann, und dass somit eine erbliche Uebertragung der Immunität hier im eigentlichen Sinne des Wortes nicht stattfindet.

Was nun den zweiten Punkt einer directen Immunisirung des noch in Entwickelung begriffenen Fötus anbetrifft, so bin ich zur Zeit noch nicht in der Lage, positiven Bescheid geben zu können. Es steht mir allerdings ein Versuch zur Verfügung, wo eine Maus während der Gravidität mit Ricin weiter gefüttert wurde, und wo die Nachkommenschaft noch nach Ablauf von vier Monaten einen ausserordentlich hohen Grad von Ricinfestigkeit besass. Ich trage jedoch Bedenken, aus diesem durchaus einzelstehenden Fall irgend welche Schlüsse zu ziehen. Bei der langen Dauer des Versuches und bei dem grossen Betriebe des Laboratoriums ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass gerade hier einmal Fehlerquellen mit untergelaufen sein könnten.

Meine im Winter angestellten, hierauf direct abzielenden Versuche sind aus äusseren Gründen nicht ganz nach Wunsch verlaufen, indem ich einerseits mit Mangel an trächtigem Material zu kämpfen hatte, und andererseits die dem Versuche unterworfenen Thiere ausserordentlich leicht verwarfen oder ihre Jungen frassen. Es ist mir überhaupt zweifelhaft geworden, ob gerade für derartige Versuche Mäuse die geeigneten Objecte abgeben. Bei der kurzen Tragezeit dieser Thiere kann man höhere Immunitätsgrade nur durch ein brüskes Vorgehen erreichen, und gerade dies ist die Ursache, die bei der ohnehin gesteigerten Empfindlichkeit gravider Thiere die oben erwähnten Unzuträglichkeiten hervorruft. Ich gedenke die Versuche in dieser Richtung an geeigneterem Materiale fortzuführen.

Vorläufig möchte ich jedoch erwähnen, dass eine allgemeine, principielle Lösung dieser Frage nicht möglich ist, sondern dass hier Fall und Fall gesondert abgehandelt werden muss. Wenn wir, um ein Eindringen der Bacterien in den Fötus zu vermeiden, die Schutzimpfung mit Hülfe der den jetzigen Tendenzen immer mehr entsprechenden Stoffwechselproducte der Bacterien vornehmen, so wird, selbst unter der an und für sich wahrscheinlichen Voraussetzung, dass die Placenta derartige Stoffe leicht passiren lässt, noch nicht ohne Weiteres die Nothwendigkeit eines gleichen positiven Effectes bei der Frucht hervorgehen. Ein solcher müsste nur dann erfolgen, wenn die embryonalen Gewebe diesen Stoffen gegenüber ebenso empfindlich wären wie die mütterlichen. Aber gerade die Erfahrungen von Schreiber[1] über das Fehlen jeder Reaction von Seiten der Neugeborenen selbst bei grossen Dosen von Tuberculin beweisen zur Evidenz, dass die Irritabilität der embryonalen Gewebe gegenüber den Bacterienproducten eine ganz andersartige sein kann — in diesem Falle also eine weit geringere — als die des ausgebildeten Organismus. Wenn der Immunisirungsvorgang eine Reaction auf eine vorhergegangene Action darstellt, so beruht die Fähigkeit des Körpers immun zu werden eben auf dieser specifischen Reizbarkeit.[2] Fehlt aber dem Embryo diese specifische Reizempfänglichkeit, so wird bei ihm, trotzdem in seinen Geweben das gleiche Agens kreist, das die Mutter immunisirt, doch der specifische Effect, id est die Immunisirung ausbleiben. Es erhellt daraus die Nothwendigkeit, hier nicht zu generalisiren, sondern von Fall zu Fall zu entscheiden.

Diese Ausführungen dürften vielleicht etwas auffällig erscheinen, insofern als die intrafötale Immunisirung zur Zeit als eine unbestrittene Thatsache acceptirt wird; ich muss aber dem gegenüber mit Entschiedenheit hervorheben, dass die diesbezüglichen classischen Beweise durchaus nicht einwandsfrei sind. Die berühmten Versuche von Chauveau,[3] der während der Tragzeit Schafe gegen Milzbrand immunisirte und die Immunität der Nachkommenschaft feststellte, sind etwa in den ersten 14 Tagen nach dem Wurf vorgenommen worden. Ein gleicher Einwand gilt für die Versuche von Thomas[4] mit Rauschbrand, welcher die Prüfung der Jungen 12 bis 16 Tage nach der Geburt vornahm. Nach den Anschauungen der damaligen Zeit waren diese Versuche zwar voll-

[1] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1891. Hft. 8.

[2] Es steht damit die Erfahrung im Einklange, dass ein Thier, je empfänglicher es für ein Gift ist, um so leichter zu hohen Graden der Immunität gebracht werden kann.

[3] Chauveau, *Compt. rendus.* T. XCI.

[4] Thomas, *Compt. rendus.* T. XCIV.

kommen befriedigend. Bei unserer jetzigen Kenntniss über die Antikörper aber und dem oben erbrachten Nachweis, dass denselben die Fähigkeit innewohnt, von der Mutter auf den Fötus überzugehen, muss man zweifeln, ob es sich bei den Beobachtungen von Chauveau, Thomas und Klemperer (Pneumonie) um eine wirkliche, active Immunisirung der Embryonen oder um eine Mitgabe der mütterlichen Antikörper handelt. — Weniger unterworfen scheinen diesem Einwande die Versuche von Burchhardt[1] zu sein, der Mutterschafe mit Ovine impfte und die Prüfung der Lämmer, welche sich immun erwiesen, erst nach 4 bis 6 Wochen vornahm. Desgleichen fand auch Kitasato junge Meerschweinchen, deren Mütter gegen Rauschbrand immunisirt waren, noch 50 Tage nach der Geburt immun. Ich glaube jedoch, dass auch diese Versuche noch in die Wirkungssphäre der maternen Antikörper fallen können. Nähere Angaben der hier statthabenden Verhältnisse werden im nächsten Abschnitt erfolgen, und ich beschränke mich hier nur auf den Hinweis, dass auch bei der Nachkommenschaft ricin- und abrinfester Thiere noch nach sechs Wochen deutliche Giftfestigkeit nachweisbar war. Es ergiebt sich denn aus diesen Erfahrungen die Nothwendigkeit, die Prüfung auf noch spätere Termine, als dies bisher geschehen, zu verlegen und dieselbe erst dann vorzunehmen, wenn man sicher ist, dass auch jede Spur von Antikörpern ausgeschieden ist. Die Berechnung dieses Zeitpunktes wird sich aus dem Nachfolgenden ergeben.

II. Ueber Säugungsimmunität.

Bei den oben skizzirten Untersuchungen war mir die Thatsache aufgefallen, dass die Nachkommen meiner giftfesten Thiere noch nach Ablauf von 6 bis 8 Wochen ausgesprochene Immunität besassen. Nimmt man im Anschluss an meine obigen Auseinandersetzungen an, dass die Neugeborenen einen erheblichen Theil des mütterlichen Antikörpers mit zur Welt bringen, so folgt hieraus, dass diese Zeitdauer nicht ganz im Einklang steht mit den Ergebnissen, die ich über das Verbleiben der Antikörper im Organismus gewonnen habe. Ich hatte in meiner ersten Publication angegeben, dass nach Ablauf von ca. 34 Tagen das zugeführte Antiricin sicher zum grössten Theil verbraucht sei. Seither habe ich noch einige Versuche in dieser Richtung angestellt, von denen ich nur einen erwähnen will, bei dem durch die Injection von ca. 3·5 ccm eines stark wirkenden Kaninchenserums, dessen immunisirende Kraft bestimmt war, einer Maus

[1] Burchhardt, *Archiv für klinische Medicin.* 1879. Bd. XXIV.

eine Ricinfestigkeit von mindestens 1300 verliehen worden war. 39 Tage darnach erfolgte die Prüfung der Immunität durch die Injection der doppelt tödtlichen Dosis. Der Tod erfolgte in typischer Weise am dritten Tage, sodass ich auf Grund meiner Erfahrungen annehmen muss, dass in diesem Falle die grosse Menge des zugeführten Antikörpers so gut wie ganz verbraucht war.

Wenn man nun in Betracht zieht, dass die Kinder im günstigsten Fall die gleiche, keinesfalls aber eine höhere Immunität besassen wie ihre Mütter, deren Festigkeit ich auf 200 bis 300 taxire, so erscheint die protrahirte Andauer der Immunität um so auffälliger, als hier neben dem Aufbrauch und der Ausscheidung der Antikörper noch andere Momente ins Gewicht fallen, die im Sinne einer Immunitätsverringerung wirken. Schon das Wachsthum und die dadurch bedingte Gewichtszunahme, die in den oben angegebenen Zeitfristen etwa das 7- bis 15 fache betragen kann, genügt für sich allein, um eine beträchtliche Herabsetzung der Giftfestigkeit hervorzubringen. Gesetzt dass z. B. ein neugeborenes Junge von 0·75 Gewicht und einer Immunität von 20 im Lauf der ersten 5 Wochen auf ein Gewicht von 7·5 ^{grm} heranwächst, so genügt dieser Umstand an und für sich, diese Immunität um das 10-fache, also auf 2 zu reduciren. — Es galt nun den Grund der längeren Andauer der Immunität zu erforschen.

Da ich schon oben mit Bestimmtheit nachgewiesen habe, dass die Immunität der Jungen nur durch die Anwesenheit der mütterlichen Antikörper bedingt ist, so könnte die längere Persistenz derselben nur auf zwei Möglichkeiten zurückgeführt werden, dass sich nämlich die Antistoffe im jugendlichen Organismus entweder besser conserviren oder durch neue Zufuhr von aussen her ergänzt werden. Als eine solche Quelle konnte naturgemäss einzig und allein nur die Milch in Betracht kommen, und es ergab sich so ein Versuch, der gleichzeitig diese Doppelfrage erledigte. Es ist dies der „Vertauschungs- oder Ammenversuch.“ Trägt man dafür Sorge, was sich bei einem Zuchtbetriebe leicht ermöglichen lässt, dass eine hochimmune und eine Controlmaus ungefähr zu gleicher Zeit befruchtet werden, so hat man nach erfolgtem Wurf nur die Mütter zu vertauschen d. h. den normalen Jungen die immune Amme zuzusetzen hat und vice versa. Dass unter diesen Umständen die vertauschten Mütter, welche nun als Ammen fungiren, nicht nähren, kommt auch dann nicht vor, wenn das Alter der Jungen selbst um einige Tage differirt. Ich lasse nun zunächst zwei derartige Versuche folgen.

Tabelle IV.

I. Vertauschungs-Versuch; begonnen 21./IX. 1891.

A. Hoch-Abrin-immune Amme, entbunden 21./IX. 1891; erhält Säuglinge von normaler Mutter, geb. 16./IX.			B. Normale Amme, entbunden 16./IX. 1891; erhält Säuglinge v. hochabrin-immuner Mutter, geb. 21.IX.		
a) Prüfung der Amme.			**a) Prüfung der Amme.**		
18./X.	$^1/_{100000}$	bleibt ganz glatt	14./X.	$^1/_{80000}$	† nach 4 Tagen
19./X.	$^1/_{10000}$	desgl.			
21./X.	$^1/_{1500}$	Spur Steissindurat.			
b) Prüfung der Säuglinge.			**b) Prüfung der Säuglinge.**		
I. 13./X. 6·5 grm	$^1/_{80000}$ (1·25 Dos.)	dauernd normal	I. 13./X. 5·8 grm	$^1/_{80000}$ (1·25 Dos.)	Nekrosenbildung, bleibt am Leben.
II. 15./X. 6·9 grm	$^1/_{30000}$ (3·33 Dos.)	höchstens am Steiss ganz geringe Induration	II. 15./X. 5·5 grm	$^1/_{30000}$ (3·33 Dos.)	† nach 5 Tagen.
III. 17./18. X. 7·9 grm	$^1/_{100000}$ $^1/_{10000}$ (1·00 Dos.) (10·00 „)	geringe Steissinduration, dauernd munter			
IV. 23./X. 8·8 grm	$^1/_{2500}$ (40·00 D.)	† nach 3 Tagen			

Wir ersehen nun aus dieser Tabelle, dass die Milch der immunen Amme den Säuglingen einen relativ hohen Grad der Immunität verliehen hat. Ihre Höhe war geringer als 40, aber mehr als 11. Aus dem Umstand, dass die Injection der 11fach tödtlichen Dosis nur eine Andeutung von localer Reaction hervorrief, folgt mit Sicherheit, dass die wirkliche Giftfestigkeit eine weit höhere, vielleicht eine 20fache gewesen sein muss. Die Immunität der Amme selbst war, da diese das 85fache der Dosis letalis nur mit geringer örtlicher Reizerscheinung beantwortete, eine um das acht- oder mehrfach höhere. Dagegen hatte das Kind der hochimmunen Mutter während der Säugung an der indifferenten Amme offenbar beträchtlich an Immunität eingebüsst. Am Ende der Säugungsperiode, also etwa nach 3 Wochen, rief die $1^1/_4$fach tödtliche Dosis schwere Localerscheinungen hervor, während die 3fache Dosis prompt tödtete. Schätzt man den Immunitätsgrad dieser Maus auf 2, so sieht man, dass dieser Immunitätsrest nur einen Bruchtheil, ungefähr den 10fach geringeren des Werthes darstellt, welcher von dem normalen Jungen während der Säugung gewonnen wurde. Zu gleichen noch prägnanteren Resultaten führte der zweite Versuch, der an einem ricinfesten Thiere angestellt wurde.

Tabelle V.

II. Vertauschungs-Versuch.

Hoch Ricin- und Abrin-immune Amme (entbunden am 19./X.), erhält den 19./X. 5 normale Junge (geb. 15./X.) zu Säuglingen, sowie den 31./X. 1 normales Junges (geb. 17./X.) zum Säugling.

D. 7./XI. die Amme † vorgefunden. Nephritis? die Säuglinge gut entwickelt.

Prüfung der Säuglinge.

Nummer	Datum	Gewicht grm	Prüfung	Multiplum der absolut tödtlichen Dosis	Ausgang
1	8./XI.	4·85	1/80000 Ricin	2·25	Dauernd glatt.
2	9./XI.	5·0	1/20000 „	10·00	Dauernd glatt.
3	11./XI.	4·59	1/10000 „	20·00	Steissinduration, dauernd munter, intercurrent †.
4	12./XI. 13./XI.	4·1 4·5	1/15000 „ 1/15000 „	13·33 13·33	Ausgedehnte Induration; 30./XI. mit Narbe geheilt.
5	15./XI.	5·55	1/5000 „	40·00	Grosse Nekrose; 4./XII. mit Narbe geheilt.
6	29./XI.	10	1/500000 Abrin	2·00	Ausgedehnte Nekrose; † secundär nach 12 Tagen.

Normale Amme (entbunden am 15./X.), erhält den 19./X. 4 Junge von immuner Mutter (geb. 19./X.) zu Säuglingen.

Nummer	Datum	Gewicht grm	Prüfung	Multiplum der absolut tödtlichen Dosis	Ausgang
1	8./XI.	4·9	1/80000 Ricin	2·25	Geringe Seiten-Nekrose.
2	9./XI.	4·85	1/20000 „	10·00	† nach 5 Tagen.
3	11./XI.	5·4	1/40000 „	5·00	Stark indurirt, † secundär nach 1 Monat.
4	13./XI.	5·08	1/15000 „	13·33	† nach 2 Tagen.

Der Säugling der immunen Amme ertrug die 40fach tödtliche Dosis unter schweren localen Störungen, seine absolute Immunität mag daher als eine 45- bis 50fache angenommen werden. Das Junge, das immun geboren, aber normal gesäugt wurde, erlag einer 10fach tödtlichen Dosis; die 5fache Dosis letalis rief so ausgedehnte necrotische Processe hervor, dass secundär der Tod nach einem Monat erfolgte. Es geht nun hieraus hervor, dass das Verhältniss von Restimmunität und Säugungsimmunität sich gestaltet wie 1:8; Werthe, die mit denjenigen

des ersten Abrinversuches eine geradezu überraschende Uebereinstimmung zeigen. Dass die absoluten Zahlen beim Ricin höhere sind als beim Abrin, erklärt sich ungezwungen aus der Thatsache, dass, wie ich in meiner früheren Arbeit gezeigt, die Abrinfestigkeit der Mäuse beträchtlich hinter der beim Ricin zurückbleibt.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich — wie dies a priori zu erwarten — mit Gewissheit, dass das zur Welt gekommene Junge mit mütterlichem Antikörper versehen ist. Einige Versuche, die Höhe dieser primären Immunität zu bestimmen, sind aus äusseren Ursachen gescheitert. Doch ist es ja sehr wahrscheinlich, dass dieselbe mindestens einem beträchtlichen Theil, vielleicht der Gesammtheit des mütterlichen Werthes entspricht. Die Versuchsanordnung mit der normalen Amme zeigt, dass schon nach 21 Tagen der Immunitätsgrad ausserordentlich niedrig ist, und dass mithin die eine der oben aufgeworfenen Möglichkeiten, der besseren Haltbarkeit des Anti-Toxins im jugendlichen Organismus, sicher nicht zu Recht besteht. Andererseits beweisen dagegen meine Versuche mit aller Sicherheit, dass in der That die Milch als solche im Stande ist, den Antikörper dem säugenden Organismus zuzuführen und ihm eine hohe, mit der Dauer der Säugung wachsende Immunität zu verleihen.

Diese Säugungsimmunität erklärt die lange Persistenz des giftfesten Zustandes auf die natürlichste Weise. Am Abschluss der Lactationsperiode, also etwa am Ende der dritten Woche, ist ein Maximum erreicht, zu dessen Erschöpfung 4 bis 5 Wochen nothwendig sein mögen. Es geht daraus hervor, dass die Nachkommen immuner Mütter, sofern sie — wie dies den natürlichen Vorgängen entspricht — von denselben genährt werden, erst nach Ablauf von 7 bis 8 Wochen den Rest ihrer Immunität ganz einbüssen werden. Es steht dies rechnerische Ergebniss in genauestem Einklang mit den Resultaten, die ich im ersten Abschnitt für die zeitliche Andauer der sogenannten Vererbungsimmunität gewonnen habe.

Wir finden daher, dass bei der Vererbungsimmunität, im üblichen Sinne des Wortes, stets zwei Factoren in Betracht kommen, von denen der eine die fötale Versorgung mit Antikörpern, der zweite die Lactationsimmunisirung darstellt. Will man den dritten möglichen Factor, die schon mehrfach erwähnte directe, active Immunisirung des Fötus nachweisen, so muss man diese beiden Quellen der Immunisirung ausschliessen, und am besten so verfahren, dass man die Nachkommen immuner Thiere von normalen Müttern aufziehen lässt und sie nach dem Zeitraum, der für das

Verschwinden des betreffenden Antikörpers in Frage kommt, wie z. B. 50 Tage für Tetanus, einer Prüfung unterwirft. Es ist durchaus nothwendig, unter diesen Cautelen die wichtige Frage, ob und bei welchen Fällen eine persistirende Immunisirung des Fötus erfolgt, von neuem aufzunehmen. Solches ist und konnte der Sachlage nach bis jetzt nicht geschehen und ist daher, wie ich nochmals betone, das vorliegende experimentelle Material nicht mehr massgebend.

Es ist selbstverständlich, dass die Lactationsimmunität nur darauf beruhen kann, dass die Milch Antikörper mit sich führt. Es galt nun zu entscheiden, ob es sich hier um eine durch die Immunisirung bedingte Abänderung der Drüsenfunction handle oder ob an und für sich das normale Mammagewebe physiologischer Weise im Stande sei, Antikörper zu produzieren. Die Lösung dieser Frage war eine ausserordentlich einfache. Es genügte, normal säugenden Thieren grössere Quantitäten eines Antikörpers zuzuführen — und ich benutzte dazu das Serum hochimmuner Thiere — um sich zu überzeugen, dass auch unter diesen Umständen der typische Säugungsschutz eintrat.

Noch wichtiger in praktischer Beziehung war die Entscheidung des Problems, ob diese Function der Milch nur für die Pflanzeneiweisse Giltigkeit besitzt oder ob sie auch auf die Stoffwechselproducte der Bacterien Anwendung finde.

Ich habe diese Frage vorläufig nur für einige wenige Infectionskrankheiten, diese aber in positivem Sinne entschieden.

Eine normal säugende Maus wurde vom zehnten Tage nach dem Wurf an während 11 Tagen mit 11·6 ccm des Serums eines Kaninchens injicirt, das nach der so hochbedeutsamen Methode von Brieger, Kitasato und Wassermann gegen Tetanus immunisirt war. Von dem zehnten Injectionstage an wurden die Säuglinge mit virulenter Tetanusbouillon geimpft, und sie zeigten hierbei eine hohe, mindestens 40fache Widerstandsfähigkeit. Ich habe auch mit Hülfe von Holzsplittern mit Tetanussporen, die ich der Güte des Herrn Dr. Kitasato verdankte, die Thiere geprüft und gefunden, dass dieser Eingriff anstandslos vertragen wurde, während die Controlmäuse nach 24 Stunden zu Grunde gingen.

Einen anderen Versuch habe ich mit Schweinerothlauf angestellt und zwar in einer Anordnung, die in ihrem Wesen nicht ganz gleichartig ist mit der eben erwähnten. Dieselbe bestand darin, dass ich eine säugende Maus am dritten Tage mit einer abgeschwächten Rothlaufcultur impfte und sie auf diese Weise gegen virulente Culturen immun machte. 21 Tage später erfolgte durch Injection von 0·1 virulenter Bouilloncultur die Prüfung von Mutter und Jungen, welche ohne Erkrankung blieben, wäh-

rend die Controlmäuse am dritten Tage in typischer Weise der Infection erlagen.

Auch dieser Versuch fällt unter die Kategorie der Lactationsimmunisirung, insofern hier durch Vermittelung der Milch die Jungen immunisirt wurden. Bei einem derartigen Vorgehen besteht aber die Möglichkeit, dass die Milch nicht allein, wie sonst, nur den Antikörper übermittelt, sondern direct das immunisirende Agens dem Säugling zuführt und ihm so einen dauernden Schutz verleiht.

Zur Orientirung über diesen Punkt habe ich einige Versuche mit Ricin angestellt. Dasselbe eignet sich besonders hierfür, als frühere Untersuchungen gezeigt, dass es auch in ganz kleinen Quantitäten im Stande ist, vom Darmcanal aus Immunität zu erzeugen. Würde also das Ricin, in gleicher Weise, wie wir das für das Antiricin gefunden haben, in die Milch übergehen, so müssten nothwendiger Weise die Säuglinge eine active, d. h. eine persistirende Immunität erlangen können. So habe ich, um nur ein Beispiel anzuführen, einer Maus am zweiten Tage nach dem Wurf, durch eine 7 Tage währende Fütterung mit Ricin einen gewissen Grad von Immunität verliehen, die ich dann noch durch tägliche successiv gesteigerte Injectionen derartig erhöhte, dass dieselbe am Ende der Lactation die 150fach tödtliche Dosis anstandslos vertrug, zum Beweis dafür, dass die thatsächliche Immunitätshöhe eine weit beträchtlichere war. Die Nachkommen nun zeigten im Alter von $1^1/_2$ Monaten geringe Andeutung einfacher Säugungsimmunität, waren aber nach Verlauf von weiteren zwei Wochen ebenso empfindlich gegen Ricin wie gewöhnliche Thiere. Trotz der brüsken Steigerung der Dosen und der andauernden Immunisirung ist in diesem und anderen derartigen Versuchen eine dauernde Beeinflussung der Säugenden ganz ausgeblieben. Ich schliesse hieraus und aus anderen Umständen, dass die vaccinirenden Stoffwechselproducte der Bacterien sich wahrscheinlich ebenso verhalten dürften. Eher möglich wäre ein dauernd positives Resultat bei der Verwendung abgeschwächter Culturen, insofern als hier die Bacterien der einen oder anderen Species in die Milch übergehen und so vom Verdauungstractus aus sich über den Organismus des Säuglings verbreiten könnten.

Ich schreibe dieser von mir gefundenen Thatsache der Säugungsimmunität eine weittragende Bedeutung zu, die es rechtfertigt, dass ich einige sich hieraus ergebende Consequenzen in Kürze erörtere.

Bis jetzt hat man das Blut als den ausschliesslichen Träger der Antikörper angesehen. Ein Uebertritt derselben in die Secrete des thierischen Organismus war bis jetzt noch nicht erwiesen worden. Dass ein solcher für die Milch in ausgedehnter Weise stattfindet, steht nach meinen Be-

weisen fest und ist insofern leicht verständlich, als gerade die Mamma das einzige Drüsenorgan ist, welches Eiweisskörper in grosser Menge secernirt.

Wunderbarer aber ist die Thatsache, dass die mit der Milch entleerten Antitoxine als solche ungeändert vom Verdauungscanal in die Circulation gelangen können. Wir sind gewöhnt, die Antikörper als ausserordentlich labile Körper anzusehen, die chemischen Eingriffen gegenüber sich wenig widerstandsfähig zeigen. Es ist daher eine bemerkenswerthe Erscheinung, dass in diesem Falle die in der Milch enthaltenen Antikörper einer Zersetzung und Zerstörung durch die starkwirkende Action der Verdauungssäfte nicht unterworfen sind. Noch eigenartiger erscheint dieser Vorgang dadurch, dass es mir nie gelungen ist, durch Verfütterung von Organtheilen hochimmuner Thiere auch nur die geringste Andeutung von Antikörpern zu erzielen. Ich habe diese Versuche, die ich mit den Organen tetanus- und ricinfester Thiere vornahm, in den verschiedensten Variationen angestellt. Insbesondere habe ich bei einem Theil meiner Experimente ganz junge Mäuschen, die eben selbständig zu fressen anfingen, zur Fütterung verwandt in der Hoffnung, dass in ihrem Verdauungstractus günstigere Resorptionsbedingungen bestehen könnten als bei vollerwachsenen Thieren. Auch diese Versuche sind vollständig negativ ausgefallen und so glaube ich, dass wir den Schlüssel des Räthsels in der Eigenart der Milch suchen müssen.

Durch die classischen Versuche von Bunge ist festgestellt, dass die Milchdrüse aufs Feinste den physiologischen Ansprüchen angepasst ist, indem der Säugling alle Aschenbestandtheile durch die Milch genau in dem Verhältnisse erhält, in welchen er deren zu seinem Wachsthum bedarf. Es stellt dies eine eminent zweckmässige Einrichtung der Natur dar, indem die Mutter nichts abgiebt, was der Embryo nicht verwerthen kann. In gleicher Weise fasse ich auch den Uebergang der Antikörper in die Milch auf und bin überzeugt, dass besondere Eigenheiten, vielleicht Bindungsverhältnisse des Antikörpers und andere Eiweissgruppen gleichzeitig eine grössere Haltbarkeit und Resorptionsfähigkeit bewirken.

Fassen wir die von Bunge gefundene feinste Einstellung der Muttermilch für die Zwecke des zu säugenden Organismus in's Auge, ziehen wir die von mir gefundenen neuen Functionen in Betracht, so kann man die jetzt herrschende Tendenz, die natürliche Kinderernährung durch die künstliche zu verdrängen, keineswegs billigen. Wenn auch in ihren groben Verhältnissen diese beiden Ernährungsarten nicht erheblich differiren, so ist es doch ganz sicher, dass gewisse Kunstgriffe und Finessen (sit venia verbo!) der Natur, deren Umfang wir noch gar nicht ahnen, bei der Herstellung der künstlichen Nährgemische, beim Sterilisiren u. s. w. in Verlust gerathen müssen.

In dieser Beziehung möchte ich zunächst auf die Thatsache hinweisen, dass eine ganze Reihe infectiöser Kinderkrankheiten das erste Lebensjahr entweder, wie z. B. Parotitis epidemica, ganz verschonen, oder seltener befallen, wie die Mehrzahl der typhösen Erkrankungen. Von allen Autoren ist übereinstimmend festgestellt, dass die Disposition des ersten Lebensjahres gegen Scharlach eine so geringe ist, dass man ohne grosse Bedenken Müttern, die noch nähren, die Pflege scharlachkranker Kinder überlassen darf. Aehnlich verhält es sich bei Masern, nur das erste Lebensjahr und insbesondere seine ersten Monate bekunden eine schwache Disposition, welche mit der Annäherung an das zweite bedeutend zunimmt, und von da ab rasch in ihre volle Stärke tritt. (Bohn.)

Gerade die zeitliche Uebereinstimmung dieser absoluten oder relativen Immunität mit der Dauer der Lactationsperiode deutet darauf hin, dass hier nähere causale Beziehungen bestehen können. Ich denke hierbei nicht ausschliesslich an eine directe Uebertragung specifischer Antikörper, wie dies eben nur bei einer so weit verbreiteten Krankheit wie Masern in Betracht zu ziehen wäre, sondern ich stelle mir vor, dass es sich um andere, von uns noch nicht gekannte Functionen der normalen Muttermilch handle, die im Sinne Buchner's den Organismus gegen bestimmte Infectionen festigen.

Wenn schon unter gewöhnlichen Verhältnissen die Muttermilch die idealste Kinderernährung darstellt, so gilt dies bei gewissen Krankheitsfällen noch mehr, insbesondere für die congenitale Syphilis. Unsere Erfahrungen sprechen dafür, dass die Milch von Müttern, die gegen Syphilis Immunität erworben, einen hohen therapeutischen Werth für die luetischen Säuglinge haben muss. Die reinsten Fälle dieser Art fallen in den Bereich des Colles'schen Gesetzes, nach welchem die Mutter durch die Geburt eines vom Vater her syphilitischen Kindes, falls sie selbst keine acquirirte Syphilis besitzt, gegen diese Infection geschützt, d. h. syphilis-immun ist. Die Säugung eines derartigen Kindes ist unter diesen Umständen für die Mutter ohne jede Gefahr, muss dagegen für das Kind von wesentlichem Nutzen sein.

Selbstverständlich kann man zu diesen Zwecken eine Ammenwahl nicht von Zufälligkeiten abhängig machen, sondern man wird Mittel und Wege suchen, um die hier gewonnenen Resultate im weiteren Umfang der Praxis zugängig zu machen. Zur Erledigung dieser Aufgabe habe ich mich mit meinem Freunde Prof. Brieger vereinigt und haben wir zu diesem Zweck grössere Thiere gewählt, deren Milchreichthum für eine ausgiebige Prüfung der chemischen und praktischen Seite dieser Frage Gewähr leistet. Es sind bereits Versuche säugende Ziegen gegen eine

Reihe von Infectionskrankheiten, wie Tetanus, Typhus, Pneumonie und Diphtherie, zu festigen im Gange und behalten wir uns die weitere Bearbeitung dieses Gebietes nach allen Richtungen hin vor.

Nachtrag.

Nach Absendung der vorliegenden Arbeit hatte ich noch die gewünschte Gelegenheit, eine der die Säugungsimmunität betreffenden Fragen, die mir von besonderem Interesse zu sein schien, experimentell zu verfolgen.

Bevor man an eine praktische Verwerthung der von mir gefundenen Thatsachen schreiten konnte, musste zunächst festgestellt werden, ob denn der Uebertritt der Antistoffe in den Organismus des Säuglings mit einer genügenden Schnelligkeit erfolge. Wohl Jeder, der sich mit dieser Frage eingehender beschäftigt hat, wird in Uebereinstimmung mit den Anschauungen Behring's zu der Ueberzeugung gelangen, dass die Zukunft dieser Richtung direct von der Höhe der erreichbaren Immunität abhängt. Zu je höheren Graden der Immunität wir unsere Versuchsthiere bringen können, desto mehr Antikörper werden die Säfte enthalten und desto heilkräftiger werden dieselben wirken. In dieser Beziehung muss das Problem der besten Immunisirungsmethode, d. h. derjenigen, welche es gestattet, den Thieren in möglichst kurzer Zeit eine möglichst hohe Immunität zu verleihen, im Vordergrund aller unser Bemühungen stehen.

Soweit man bis jetzt übersehen kann, ist diese Aufgabe nur für Tetanus fast gelöst, indem man nach der Methode von Behring, neuerdings auch nach der von Brieger, Kitasato und Wassermann zu maximalen Immunitätsgraden gelangt. Aus diesem Grunde habe ich daher diese Versuchsreihe gleichfalls bei Tetanus durchgeführt.

Zu meinen Experimenten diente das Serum eines tetanusfesten Pferdes, das ich der Güte meines Freundes Kitasato verdankte. Die antitoxische Kraft desselben war eine eminente, indem 0·003 ^{ccm} davon genügten, um eine Infection mit sporenhaltigen Splittern bei Mäusen vollkommen zu paralysiren. Bei der Verwendung von kleineren Dosen (bis 0·001) trat noch typische Erkrankung ein, die jedoch nicht zum Tode führte.

Von diesem Serum habe ich einer Maus, die am 17. Tage der Säugung stand, 2 ^{ccm} und folgenden Tag wieder 2 ^{ccm} injicirt. Am Tage nach der ersten Injection habe ich einem der Säuglinge einen ziemlich grossen Tetanussplitter unter die Rückenhaut gebracht. Die Maus blieb ohne jede Erkrankung, während eine weit grössere Controlmaus nach 26 Stunden starb. Es hatte somit eine 24stündige Säugung genügt, um das Thier

gegen eine schwere Infection zu festigen. Die Versuche nach 48stündiger und 72stündiger Säungung sind ganz entsprechend ausgefallen; auch hier blieb jede Andeutung von Erkrankung aus, während die Controlmäuse — und ich habe dazu bis 10mal schwerere Thiere gewählt — prompt zu Grunde gingen.

Natürlich galt es nun zu eruiren, wie sich die Verhältnisse gestalten, wenn das Thier erst unmittelbar nach der stattgehabten Infection zu säugen anfängt. Ich habe zu diesem Zweck einem intacten Mäuschen einen Splitter unter die Rückenhaut eingeführt, und dasselbe dann der hochimmunen Amme zugesetzt. Am folgenden Tage waren deutliche tetanische Erscheinungen vorhanden, die während der nächsten 24 Stunden noch zunahmen. Zu dieser Zeit war das hintere linke Bein stark nach hinten extendirt, während das rechte weniger ergriffen war. Die Erkrankung schritt jedoch nicht weiter fort, sondern nahm im Gegentheil bald ab, so dass nach etwa weiteren acht Tagen nur noch Andeutungen der früheren Affection vorhanden waren. Wenn auch in diesem Fall die Erkrankung nicht vermieden war, so war doch der Verlauf ein ausserordentlich leichter. Wir ersehen aus diesem Versuche, dass — hochimmune Thiere vorausgesetzt — eine 24stündige Säugung hinreichend ist, um eine für praktische Zwecke vollkommen genügende Festigkeit zu verleihen.

Natürlich wird man sich bemühen müssen, diese Verhältnisse auch quantitativ zu verfolgen. Ich habe zu diesem Behufe einen Parallelversuch angestellt, und zur Prüfung der Resistenz der Thierchen eine Bouilloncultur verwandt, von der 0·0003 ^{ccm} genügten, um eine Maus von 11 ^{grm} binnen drei Tagen zu tödten. Von der gleichen Cultur riefen 0·00015 ^{ccm} bei einer Maus von 13 ^{grm} am 6. Tage, bei einer anderen am 7. Tage den Tod hervor. Ich bemerke, dass diese letztere Maus einer besonderen Raçe angehörte, welche ich als „Springer“ zu bezeichnen pflege und die nach meinen Erfahrungen chemischen und bacteriellen Eingriffen besser widerstehen als alle anderen. Ich sehe daher 0·00015 ^{ccm} für Mittelmäuse von 12 ^{grm} als die sicher tödtliche Dosis an. Noch kleinere Gaben, z. B. 0·00007, verursachten zwar nicht mehr den Tod, jedoch erhebliche und langandauernde Erkrankungen.

Von dieser Bouillon habe ich nun vier Mäusen, die am 21./II. geboren und vom 29./II. Antimilch säugten, vom 8. bis 11./III. täglich oder zweitägig steigende Mengen injicirt. Dosen von 0·025 bis 0·04 riefen auch nicht die geringste Andeutung von Erkrankung hervor. Von den erwähnten vier Thierchen zeigte nur eine einzige, die am 8./III. 0·005 und am 10./III. 0·05, also im Ganzen 0·055 ^{ccm} Bouillon erhalten hatte, ausgesprochene tetanische Erscheinungen am rechten Bein bei sonst gutem

Allgemeinbefinden. Die anderen drei Mäuschen, die in toto 0·043, 0·05 und 0·06 ccm bekamen, zeigten entweder gar keine Affection oder nur ganz minimale, 1 bis 2 Tage währende Andeutung davon.

Wenn man bedenkt, dass 0·00015 ccm die Dosis certe letalis darstellt für eine Maus von 12 grm, während die Säuglinge bei einem Gewicht von 4 grm bis 0·06 ertragen haben, so zeigt eine einfache Berechnung, dass durch die Lactation eine mindestens 1200fache Immunität erreicht worden ist. Da diese Immunität etwa in 8 bis 10 Tagen gewonnen wurde, so entfallen auf den Tag durchschnittlich gegen 120 Immunitätseinheiten, gewiss eine sehr respectable Zahl, die den günstigen Ausfall der Splitterversuche ohne Weiteres erklärt. Allerdings darf man nicht vergessen, dass derartige Immunitätsgrössen nur durch Verwendung von Ammen mit maximaler Immunität erreichbar sind.

Bemerkung zur Publication des Hrn. Dr. Botkin:

„Ueber einen Bacillus butyricus."

Von

Dr. R. Kerry und S. Fränkel
in Wien.

Im dritten Heft des elften Bandes diese Zeitschrift schreibt Herr Dr. Botkin auf S. 421, Z. 7 von unten:

„Im Laboratorium von Nencki wurde auch die Bildung von freier Buttersäure bei Zersetzung von Kohlehydraten durch die Bacillen des malignen Oedems nachgewiesen."

Soweit wir die Litteratur überblicken, kann Herr Dr. Botkin nur unsere Untersuchungen über diesen Gegenstand meinen. Die betreffenden Untersuchungen wurden von uns im Laboratorium des Hrn. Hofrathes Prof. Ludwig in Wien ausgeführt und in den *Sitzungsberichten der K. Akademie der Wissensch. Math.-naturw. Cl.*, Bd. XCIX, Abth. IIb, Juli 1890 und Bd. C, Abth. IIb, Juli 1891 und in den *Monatsheften für Chemie* Bd. XI und Bd. XII (1890/91) veröffentlicht.

Es ist die bescheidenste Forderung, dass Untersuchungen, welche dem betreffenden Autor sicher bekannt waren, auch richtig citirt werden, um so mehr, als der chemische Theil der Untersuchung des Hrn. Dr. Botkin nur eine erfreuliche Bestätigung unserer Befunde ist.

[Aus dem Kaiser und Kaiserin Friedrich-Kinderkrankenhaus in Berlin.]

Beschaffenheit und Wechsel der Luft in den Krankenzimmern des Kaiser und Kaiserin Friedrich-Krankenhauses in Berlin.[1]

Von

Dr. Eugen Doernberger,
ehemal. Volontärassistenzarzt.

Die folgenden Untersuchungen sollen Auskunft geben über die Reinheit der Luft in den Zimmern bei Belegung mit ebensoviel, weniger oder mehr Kranken als vorgesehen unter verschiedenen Ventilationsverhältnissen, ferner darüber, ob die eingerichtete künstliche Ventilation in jeder Hinsicht leistungsfähig sei.

Als Zeichen einer reinen oder verunreinigten Luft betrachten wir mit Pettenkofer einen niederen bezw. hohen Kohlensäuregehalt derselben, so lange wir kein besseres, gewisseres diagnostisches Merkmal kennen.

Die zweite Frage löst sich durch Berechnung der Luftmengen, welche die Ventilation unter wechselnden Umständen pro Kopf und Stunde liefert.

Zur Bestimmung der Kohlensäuremengen wurde die, namentlich für denjenigen, der nicht Hygieniker von Fach ist, sehr leicht zu handhabende Pettenkofer'sche Methode gewählt.

Man hat derselben verschiedene Vorwürfe gemacht. Den Blochmann's, dass die über die Untersuchungsflasche gestülpte Kautschukkappe beim Schütteln Kohlensäure absorbire, hat Bitter[2] dadurch entkräftet, dass er durch Einlegen von Gummikappen in die mit Luft geschüttelte Barytlösung den Titer nicht verändern konnte.

---

[1] Auszüglich bei A. Baginsky, *Arbeiten aus dem Kaiser und Kaiserin Friedrich-Kinderkrankenhause 1891:* Luftverhältnisse im Kaiser und Kaiserin Friedrich-Kinderkrankenhause von Dr. Doernberger.

[2] Bitter, Methode zur Bestimmung des CO_2-Gehaltes der Luft. *Diese Zeitschrift.* Bd. IX.

Ein zweiter angeblicher Fehler, dass nämlich aus dem Flaschenglase Alkali frei werde, das die Resultate ungenau mache, wird wohl auch anderen Methoden zukommen, wenn er überhaupt in Anschlag zu bringen ist.

Ein dritter ist nicht vermeidlich. Beim Umschütten von einem Glase in's andere und beim Titriren selbst kann die Flüssigkeit CO_2 aufnehmen. Diese Fehlerquelle compensirt sich aber, da ja das Resultat aus der Differenz des reinen und des mit Luft geschüttelten Barytwassers gezogen wird. Diese Fehler bewegen sich auch bei grösster Sorgfalt, wie auch Liebermeister[1] angiebt, zwischen 0·1 bis 0·3 ccm bei mehrmaligem Titriren derselben Flüssigkeit.

Eine später titrirte Probe kann während des Oeffnens des Glases, des Aufsaugens der zuerst zu prüfenden 25 ccm u. s. w. aus der Luft Kohlensäure aufnehmen, doch sie muss nicht. Dasselbe kann sich während des Titrirens ereignen, namentlich bei der ersten Titrirung, wo wir den Titer langsam zufliessen lassen. Doch hält nicht constant die schneller titrirte Flüssigkeit auch weniger CO_2. Dafür einige Beispiele:

Probe I langsam	II schnell	III schnell titrirt
17·6	17·4	17·5
20·3	20·3	20·6
21·4	21·2	21·4
21·8	21·6	21·8
18·0	18·1	18·1
14·4	14·4	14·4
19·9	19·9	19·9
20·3	20·3	20·3
21·3	21·3	21·3
18·3	18·2	18·1

Cubikcentimeter Oxalsäure bis zur Neutralisation.

Man hat Verschiedenes zur Correctur solcher Fehler, die mehr oder minder allen Methoden anhaften, vorgeschlagen und verweise ich in dieser Beziehung auf Bitter.[2]

Nach des Letzteren Vorschlage titrirte ich einen Theil der Lösungen so, dass ich auf ein Erlenmeyer'sches Kölbchen einen gut passenden, doppelt durchbohrten Gummipfropf setzte, in dessen eine Oeffnung ein Glasstäbchen gesteckt wurde. Durch die andere wurde zuerst die Pipette geschoben und schnell die zu titrirenden 25 ccm Lösung eingelassen, dann ein Paar Tropfen Rosolsäurelösung zugefügt und zum Schlusse das Ende

[1] Liebermeister, *Archiv für klinische Medicin.* Bd. VII. S. 100.
[2] A. a. O.

der mit dem Titer (Oxalsäurelösung) gefüllten Quetschhahnbürette eingesetzt. Beim Titriren muss man zeitweilig das Glasstäbchen heben. Es ist das eine einfache Aenderung Bitter's, die sicher Beachtung verdient, wenn auch allerdings selbst hier Differenzen bis zu 0·2 ccm vorkommen.

Auch dazu einige Zahlen:

I langsam	II schnell	III schnell titrirt.
16·0 m.[1]	16·0 m.	
16·2 m.	16·2 m.	
16·2 m.	16·3 o.[2]	16·2 m.
17·0 m.	17·0 m.	
17·5 m.	17·5 m.	
19·8 m.	19·8 m.	
19·8 m.	19·9 o.	
20·9 m.	20·9 o.	
21·5 m.	21·5 m.	
21·8 m.	21·6 m.	21·8 o.
21·8 m.	22·0 o.	
21·9 m.	22·0 m.	
21·9 m.	21·9 o.	
22·2 m.	22·2 m.	
22·2 m.	22·2 o.	
22·2 m.	22·2 o.	
22·3 m.	22·3 m.	22·3 o.
22·4 o.	22·5 m.	22·4 o.

Wenden wir uns nun den CO_2-Bestimmungen selbst zu, über welche die folgenden Tabellen Aufschluss geben. (Erwähnen möchte ich vorher, dass D. Diphtheriepavillon, P. poliklinisches Gebäude mit Interimsstation, S. Scharlachpavillon bezeichnet.) Bezüglich der Ventilationsart bemerke ich, dass die Luftzuleitung durch Canäle erfolgt, die nach Aussen mit grösseren Luftschachten und Kammern in Verbindung stehen, in welch' letzteren sie über geheizte Dampfrohre geführt und so vorgewärmt werden kann. Die Luftabfuhr geschieht durch zwei Oeffnungen, die eine in Decken-, die andere in Bodennähe, welche beide in Schlote führen. Diese communiciren mit dem grösseren Abluftschacht, wo durch Dampfröhren Aspiration entsteht.[3]

[1] m. bedeutet mit Pfropfen.

[2] o. bedeutet ohne Pfropfen.

[3] Details in *Arbeiten aus dem Kaiser und Kaiserin Friedrich-Kinderkrankenhause.* S. 1 ff.; S. 11 u. 40.

Versuchs-Nr.	Datum	Stunde	Zimmer und Abtheilung	Belegt mit Kindern	Zuführung vorgewärmter Luft		Aspiration der Zimmerluft stets	
					Klappen-stellung	Maass[1] der Zuström.	obere Klappe	untere Klap
1	17./II.	5^h N.	27 P.	3	offen	2/3	offen	gesc
2	18./II.	9^h V.	27 P.	3	offen	2/3	offen	gescl
		11^h V.		3	„	2/3	geschl.	offen s.
3	19./II.	7^h V.	27 P.	3	offen	2/3	offen	gesc
		9^h 15′ V.		3	„	2/3	geschl.	offe seit 2
		11^h 45′ V.		3	„	2/3	„	offe
		3^h N.		3	„	2/3	offen s. 2 St.	gesc
4	2./III.	7^h 30′ V.	17 S.	1	offen	1/3	offen	gesc
		9^h 45′ V.		2 seit 2 Std.	„	1/3	„	„
		12^h M.		2	„	1/3	„	„
		4^h 15′ N.		1 seit 2 Std.	„	1/3	„	„
5	17./II.	9^h V.	33 P.	3	offen	2/3	geschl.	offe
		12^h 30′ N.		1 seit 3 Std.	„	2/3	„	„
		7^h 30′ N.		3 seit 2 Std.	„	2/3	„	„
6	19./II.	7^h V.	33 P.	3	offen	2/3	geschl.	offe
		9^h 15′ V.		3	„	2/3	offen seit 2 Std.	gesc
		11^h 45′ V.		3	geschlossen seit 2 Std.	—	geschl.	offe seit 2
		3^h N.		3	geschl.	—	offen s. 2 St.	ges
7	20./II.	7^h V.	27 P.	3	offen	2/3	geschl.	offe
		9^h 30′ V.		3	„	2/3	„	„
		12^h M.		3	„	2/3	„	„
		2^h 30′ N.		3	„	2/3	„	„
		5^h N.		3	„	2/3	„	„
		7^h 30′ N.		3	„	2/3	„	„
8	20./II.	3^h N.	33 P.	1 seit 3 Std.	offen	2/3	geschl.	offe
9	21./II.	5^h N.	33 P.	1	offen	2/3	geschl.	offe
		7^h 30′ N.		3 seit 2 Std.	„	2/3	„	„

[1] Dasselbe wird im Maschinenraum durch Ventilstellung von 3/3 bis 1/3 regulirt.

[2] Die Dampfheizkörper in der poliklinischen Abtheilung lassen sich nur öffnen

Thüre	Heizkörper		Zimmer temperatur	Barometer-stand	Wind-stärke	Ccm CO_2 in 1000 ccm Luft	Bemerkungen.
	Stellung der Ventile	Maass[1] der Zuström.	Grad C.	mm	0—12		
offen	geschl.	—	21·25	771·0	2[2]	0·86	
offen	geschl.	—	20·0	772·0	2	0·61	
„	„	—	20·0	772·0	2	0·66	
offen	geschl.	—	21·25	773·4	2	1·13	Schwüle dumpfige
eschl. it 2 Std.	geschl.	—	21·0	773·6	2	1·15	Atmosphäre.
offen it 2 Std.	offen[3] seit 2 Std.	—	20·4	772·8	2	0·68	
offen	offen	—	21·25	772·4	2	0·56	
offen	geschl.	—	19·4	755·5	3	0·44	
„	„	—	18·8	755·5	3	0·49	
„	offen s. 2 St.	1/3	20·0	754·8	3	0·48	
„	offen	1/3	18·8	754·7	3	0·44	
eschl. it 2 Std.	geschl.	—	21·25	771·0	4	0·72	
n s. 3 St.	„	—	20·4	771·0	4	0·61	
eschl. t 2 Std.	„	—	22·5	771·0	4	1·16	Eine Gasflamme seit 2 Std.
offen	geschl.	—	21·25	773·4	2	1·14	Gas vor 15 Min. gelöscht.
eschl. t 2 Std.	„	—	21·25	773·6	2	1·41	Um 7 Uhr drückende, unangenehme Luft.
offen t 2 Std.	offen seit 2 Std.	—	20·0	772·8	2	0·60	
offen	offen	—	20·4	772·6	2	0·99	
offen	geschl.	—	23·0	769·0	2	0·90	
„	„	—	22·0	769·0	2	0·51	
„	„	—	21·25	768·8	2	0·63	
„	„	—	20·40	768·8	2	0·70	Um 5h 30′ 1 Gasflachbrenner
„	„	—	21·25	768·6	2	0·79	angezündet.
„	„	—	21·25	768·6	1	1·1	
offen	geschl.	—	21·0	768·8	2	0·50	
offen	geschl.	—	20·0	771·0	2	0·66	
eschl. t 2 Std.	„	—	23·8	771·5	2	1·58	Um 5h 30′ 1 Gasflamme.

[2] Nach meteorologischen Berichten um 7h V., 2h N., 9h A.

liessen ohne bestimmtes Maass der Regulirung.

Versuchs-Nr.	Datum	Stunde	Zimmer und Abtheilung	Belegt mit Kindern	Zuführung vorgewärmter Luft		Aspiration der Zimmerluft stets	
					Klappen-stellung	Maass der Zuström.	obere Klappe	unter[e] Klapp[e]
10	5./III.	7h V.	5 D.	4	offen	1/8	geschl.	offe[n]
		9h V.		4	„	1/8	„	„
		11h V.		4	„	1/8	„	„
		1h N.		4	„	1/8	„	„
		3h N.		4	„	1/8	„	„
		5h N.		2	„	1/8	„	„
		7h A.		2	„	1/8	„	„
11	9./III.	8h V.	5 D.	3	offen	1/8	geschl.	offe[n]
		9h V.		3 († 3)	„	1/8	„	„
		12h M.		3	„	1/8	„	„
		1h 15' N.		3	„	1/8	„	„
		4h 15' N.		3	„	1/8	„	„
		5h 30' N.		3	„	1/8	„	„
12	10./III.	9h V.	5 D.	3	offen	1/8	geschl.	offe[n]
13	10./III.	12h M.	9 D.	leer seit 2 Std.	offen	1/8	geschl.	offe[n]
		4h 15' N.			„	1/8	„	„
		5h 30' N.			„	1/8	„	„
		6h 45' N.			„	1/8	„	„
14	26./II.	7h 30' V.	17 S.	2	offen	1/8	geschl.	offe[n]
		9h 45' V.		2 († 3)	„	1/8	„	„
15	1./III.	9h 45' V.	17 S.	2	offen	1/8	geschl.	offe[n]
		11h 45' V.		1 seit 2 Std.	„	1/8	„	„
16	3./III.	9h 45' V.	17 S.	2	offen	1/8	halboffen	halbo[ffen]
		12h M.			„	1/8	„	„
		3h 45' N.			geschl. seit 2 Std.	—	„	„
		6h N.			offen seit 2 Std.	1/8	„	„

hüre	Heizkörper		Zimmer-temperatur	Barometer-stand	Wind-stärke	Ccm CO_2 in 1000 ccm Luft	Bemerkungen.
	Stellung der Ventile	Maass der Vorwärm.	Grad C.	mm	0—12		
ffen	geschl.		20·0	751·0	6	0·46	
"	"		20·0	751·0	6	0·46	Gas um 6h gelöscht.
"	"		21·25	751·3	7	0·43	
"	"		21·25	751·4	7	0·44	
"	"		22·0	752·0	8	0·52	Um 4h 45′ 1 Kind gestorben.
"	"		18·8	752·8	6	0·43	1 Kind entfernt.
"	"		22·0	754·0	5	0·92	Um 6h 1 Gasfl.
ffen	geschl.		20·0	747·8	still	0·46	
"	"		21·25	748·2	"	0·92	Um 9h ärztl. Visite, 3 Person.
schl. 1 Std.	"		22·0	749·2	2	0·74	
ffen 1 Std.	"		20·0	749·5	2	0·54	
ffen	offen seit 1 Std.	1/3	20·4	750·7	2	0·48	
schl. 1 Std.	offen		21·25	751·5	2	0·70	
ffen	geschl.		18·8	745·8	2	0·59	
schl. 2 Std.	offen	1/3	18·8	744·6	2	0·52	
schl.	geschl. seit 4 Std.		17·5	743·2	2	0·49	
s. 1 St.	geschl.		17·5	743·2	2	0·42	Um 5h 45′ 1 Gasflamme.
ffen	"		19·4	743·2	2	0·67	
ffen	geschl.		16·3	764·4	2	0·48	Gas vor 1 1/4 Std. gelöscht.
schl. 2 Std.	"		20·0	764·4	2	0·85	Aerztl. Visite um 9h 45′, 3 Personen.
schl. 2 Std.	geschl.		20·6	761·0	2	0·66	Keine Visite.
"	"		20·0	760·0	2	0·58	
ffen	offen seit 2 Std.	1/3	20·0	753·9	3	0·58	
"	geschl. seit 2 Std.		19·4	754·1	3	0·57	
"	"		18·0	755·2	3	0·55	
"	"		18·8	756·1	2	0·53	

Versuchs-Nr.	Datum	Stunde	Zimmer und Abtheilung	Belegt mit Kindern	Zuführung vorgewärmter Luft		Aspiration der Zimmerluft stets	
					Klappen-stellung	Maass der Zuström.	obere Klappe	unter Klapp
17	6./III.	7^h V.	5 D.	3	offen	1/3	halboffen	halboff
		9^h V.		3 († 3)	„	1/3	„	„
		11^h V.		2 seit 2 Std.	„	1/3	„	„
		1^h N.		2	„	1/3	„	„
		3^h 15′ N.		2	„	1/3	offen s. 2 St.	gesch
		5^h 30′ N.		2	„	1/3	offen	„
18	24./II.	9^h V.	17 S.	1	geschl.	—	geschl.	offen
		12^h M.		1	„		„	„
		3^h N.		1	„		„	„
		6^h N.		1	„		„	„
		9^h A.		1	„		„	„
19	25./II.	7^h V.	17 S.	2	geschl.	—	geschl.	offe
		9^h V.		2	„		„	„
		11^h V.		2	„		„	„
		3^h N.		2	„		„	„
		5^h N.		2	„		„	„
		7^h A.		2	„		„	„
20	21./II.	9^h 30′ V.	33 P.	3	geschl.	—	halboffen	halbof
		12^h M.		1 seit 2 Std.	„		„	„
21	11./III.	9^h V.	Hof					

Betrachten wir uns diese Tabelle so erkennen wir Folgendes:

Die Anzahl der im Zimmer anwesenden Personen ist von Einfluss auf die in der Zimmerluft enthaltene CO_2, wie es natürlich ist. Werden ein oder mehrere Kinder aus den Zimmern entfernt oder den schon vorhandenen andere hinzugesellt, so finden wir beim nächsten Versuch niedere, bezw. höhere Zahlen, die nur bei Ueberbelegung oder unrichtiger Bedienung der Ventilationseinrichtung einen Gehalt von $0 \cdot 7\,^0/_{00}$ übersteigen. Diese Steigerung wurde auch sehr deutlich, wenn zur Zeit oder direct nach der ärztlichen Visite gemessen wurde, die der Arzt nebst zwei Schwestern vornahm, und welche ungefähr $^1/_2$ Stunde dauerte. In den Zimmern 27 P. und 33 P. können wir einen mehrmals bei völlig functionirender künstlicher Ventilation, oft unter Beihülfe natürlicher durch die Thür, constatirten CO_2-Gehalt von über $1\,^0/_{00}$ nur der Ueberbelegung zuschreiben. Denn sobald

Thüre	Heizkörper: Stellung der Ventile	Heizkörper: Maass der Vorwärm.	Zimmer-temperatur Grad C.	Barometer-stand mm	Wind-stärke 0—12	Ccm CO_2 in 1000 ccm Luft	Bemerkungen.
offen	geschl.	—	20·0	753·4	5	0·66	
„	„		20·0	752·8	5	0·85	Aerztl. Visite (3 Pers. mehr).
„	„		21·25	752·2	5	0·50	
„	„		20·0	751·7	6	0·41	
„	„		21·25	751·3	6	0·42	
geschl.	„		20·4	751·0	6	0·66	
2 Std.							
offen	geschl.	—	18·8	772·0	still	0·68	
„	offen s. 2 St.	$^1/_3$	18·8	772·0	„	0·66	
„	„	$^1/_3$	20·0	771·7	„	0·86	
„	„	$^1/_3$	20·0	771·1	„	0·66	1 Gasflamme seit 20 Min.
„	„	$^1/_3$	20·0	770·5	„	0·88	
offen	geschl.	—	18·8	768·0	2	0·85	Gas vor 1 Stunde gelöscht.
„	„		18·8	768·0	2	0·52	
„	„		18·8	767·0	2	0·52	
„	„		18·8	766·0	2	0·63	
„	„		18·8	765·7	2	0·70	
„	„		18·8	765·0	still	0·84	Seit 1 Std. 1 Gasflachbrenner.
offen	geschl.	—	20·0	769·5	2	1·01	
„	„		18·8	770·0	2	0·62	
			18·6	738·8	2	0·42	

die Krankenzahl abnimmt, nimmt die CO_2-Menge ab und bewegt sich bei ursprünglich festgesetzter Belegung mit 1 Kind zwischen guter Luft entsprechenden Zahlengrenzen.

Von grosser Wichtigkeit ist die Zuführung von Luft, die durch Luftschachte geschieht, deren Oeffnungen 2 m vom Boden entfernt ausmünden. Solange durch die offene Thür natürliche Ventilation stattfindet, ist nach Verschluss der Zuführungsklappe meist nur geringe Luftverschlechterung zu constatiren, die jedoch öfters das Maass von 0·7 ‰ CO_2 überstieg. Welch' günstigen Einfluss das Oeffnen der Thür bei schlechter Luft hat, ist in einigen Fällen deutlich durch Zahlen ausgedrückt.

Darüber, ob bei Aspiration der verdorbenen Luft durch die bei der Decke oder durch die beim Boden befindliche Oeffnung die Luft CO_2-ärmer werde, lässt sich ein abschliessendes Resultat aus meinen Untersuchungen nicht mit Sicherheit feststellen. Doch sieht man mehrmals

deutlich, bei Wechsel des Klappenschlusses, so dass statt durch die obere, durch die untere Oeffnung ventilirt wird, eine grössere CO_2-Menge auftreten, allerdings nur einige Hundertstel Cubikcentimeter, und in umgekehrtem Falle eine Verbesserung. Einmal (in Versuch 6) ereignete sich das Umgekehrte, aber hier trat sicher die Verschlechterung nicht durch Ventilationsveränderung, sondern die schon vorhandene schlechte Luft wurde in dem überbelegten Zimmer bei verschlossener Thür überhaupt nicht genügend ventilirt, so dass die CO_2-Menge stieg. Bei Zwischenstellung der Aspirationsklappen bewegten sich die gefundenen Zahlen zwischen 0·41 bei sonst normalen Verhältnissen und 1·01 $^0/_{00}$ bei behinderter Zuführung.

Um ganz sichere Auskunft über die Reinhaltung der Luft bei Abführung der verunreinigten in verschiedener Höhe des Zimmers zu haben, müsste man correspondirende Untersuchungen unter stets gleichen Zeit-, Raum- und Personal-Verhältnissen machen; man kann jedoch auch schon ohne dies im Allgemeinen sagen: Bei Aspiration durch die Oeffnung an der Decke wird der Untersucher, wenn er seine Luftprobe in Betthöhe in die Flasche einpumpt, bessere Resultate erhalten, weil der aufsteigende Luftstrom auch CO_2 aus den unteren in die oberen Schichten mitnimmt, ebenso wie Forster und E. Voit[1] sich die höheren CO_2-Mengen in höheren Stockwerken erklärten.

Kommen wir nochmal zur natürlichen Ventilation durch die Thür zurück (die Fenster blieben der Regel nach zur Untersuchungszeit, im Winter, geschlossen). Solange die Thür offen ist, überall, auch in den Zimmern, die mehr Kranke als gehörig enthalten, ist die Luft CO_2-arm. Sobald sie geschlossen war, wird die CO_2-Menge grösser, namentlich Morgens, wenn die Luft während der Nacht und Abends durch das Brennen von Gas schon verunreinigt ist. In den Zimmern der Poliklinik wurde unter diesen Umständen die Menge von 1·0 ^{ccm} $^0/_{00}$ erreicht und überschritten. Diese schlechte Luft machte sich bereits beim Eintreten in den Raum unangenehm durch ihre drückende dumpfige Schwüle bemerkbar.

Bei allen diesen Untersuchungen bewegten sich die Zimmertemperaturen meist zwischen normalen Grenzen und wurden nur höher bei Zuführung wärmerer Luft ($^2/_3$) als vorher oder Oeffnung der Heizkörper, liessen sich jedoch gut reguliren.

Auf die Einflüsse der Heizung und Beschaffenheit der äusseren Luft auf die CO_2-Menge in den Innenräumen will ich hier nicht weiter ein-

---

[1] Forster und Voit, Studien über Heizung in den Schulhäusern. *Münchener Zeitschrift für Biologie.* Bd. XIII.

gehen. Aus den Tabellen ist aber das Eine sofort zu ersehen, dass die Windstärke (nach der Beaufort'schen Scala mit still bis 12 bezeichnet) eine Rolle spielt (s. Vers. 10, 11, 18), indem sie die Erneuerung des Luftwechsels beeinflusst. Davon noch bei den Ventilationsbestimmungen.

Welche Verunreinigung der Luft die Beleuchtung hervorruft, hat Erismann[1] durch seine Untersuchungen deutlich gezeigt. Auch wir haben bei allen Versuchen eine Steigerung der CO_2-Menge in beleuchtetem Raume constatirt, besonders deutlich in geschlossenem, überbelegtem. Diese Vermehrung durch eine Gasflamme allein zeigt sich deutlich (Vers. 13) im leeren Zimmer, wo innerhalb einer Stunde ein Plus von 0·25 ‰ CO_2 zu Stande kommt.

Das sind die Hauptthatsachen, die aus unseren Untersuchungen sprechen, während eine vollständige Zergliederung der einzelnen Versuche wohl noch manch andere Gesichtspunkte ergeben könnte, die wir aber ausser Acht lassen wollen, um von unserem eigentlichen Zwecke, die vorliegende Ventilationsanlage auf ihre Functionstüchtigkeit zu prüfen, nicht zu weit abzukommen.

Es erhellt aus der ganzen Versuchsreihe, dass bei nicht zu grosser Kinderzahl in den Krankenzimmern und richtig gehandhabtem Ventilationsapparat sich eine gute Luft erzielen lässt, so rein sogar, wie im Freien, wo ja auch der CO_2-Gehalt pro 1000 ccm 0·6 ccm erreichen kann. Dem Virchow'schen[2] Satze zustimmend, dass es unmöglich sei, in geschlossenen Räumen ganz reine Luft zu bekommen, vergessen wir doch nicht, dass die geschilderten Krankenzimmer durch die Luftschächte mit der Aussenluft lebhaft communiciren, also nicht geschlossen sind.

Bei Einrichtung der Krankenzimmer wurde für jedes Krankenbett ein Luftraum von 32 cbm in Anschlag gebracht und eine Ventilationsmenge von mindestens 60 cbm pro Kopf und Stunde bei wenigstens 2·5 maliger Lufterneuerung in einer Stunde.

Sehen wir, wie sich zu diesen angenommenen Normen die Autoren verhalten. Herter[3] verlangt für gewöhnliche Kranke 60 bis 70 cbm Luftzufuhr; für Verwundete 100; für an epidemischen Krankheiten Leidende 150 cbm Luft pro Stunde. Virchow[4] sagt in seinem Gutachten über Schulventilation, Elementarschüler bedürften einer um die Hälfte, Mittel-

---

[1] Erismann, Verunreinigung der Luft durch künstliche Beleuchtung. *Zeitschrift für Biologie.* Bd. XII.

[2] Virchow, Gutachten der K. wissensch. Dep. u. s. w. über zweckm. Ventilation u. Heizung von Schulzimmern. *Vierteljahrsschrift für gerichtl. Medicin.* 1875. Bd. XXII. S. 280.

[3] Herter. *Ebenda.* Bd. XXI. S. 257.

[4] Virchow, a. a. O.

Abtheilung und Zimmer	Raum-inhalt cbm	Bestimmt für Kinder	Es treffen Cubikmeter pro Bett bei Belegung mit 1	2	3	4	5	6 Kind
Z. 33 Poliklinik	51	1 (—2)	51	25·5	17·0	15·25	—	—
Z. 9 Diphtheriepavillon	64	2	64	32	21·3	16·0	—	—
Z. 14 Diphtheriepavillon	192	6	192	96	64·0	48·0	38·4	32

schüler einer um ein Drittel geringeren Ventilation als der Erwachsene, da der Unterschied der CO_2-Ausscheidung zwischen Erwachsenen und männlichen Kindern wenigstens $^1/_3$ bis $^1/_2$ betrage. Wolpert[1] verlangt für ein gesundes Kind nur 10 bis 20 cbm, für Erwachsene 20 bis 40 cbm, für jeden Kranken 60 bis 100 cbm Luftzufuhr in der Stunde.

Was den jedem Kranken zugemessenen Raum betrifft, so verlangt Böhm[2] 40 bis 50 cbm pro Bett. Rauchfuss[3] fordert 36 bis 40 cbm Luftraum und spricht aus, dass Kinder und Erwachsene den gleichen Platz zugemessen bekommen müssen, zumal die grosse Zahl des Pflegepersonals (s. bei meinen CO_2-Bestimmungen) neben anderen Dingen (Verunreinigungen u. s. w.) Quellen der Luftverderbniss werden können. Damit erklären auch wir uns einverstanden.

Bei vollbelegten Zimmern haben unsere kranken Kinder nicht den grossen Luftcubus pro Bett, wie im Kinderhospital in London, nämlich 68 cbm. Dass aber auch eine Quadratbodenfläche von 8 qm bei 4 m Zimmerhöhe völlig hinreicht, werden diese Untersuchungen, glaube ich, zeigen können. Bei Ueberbelegung der Zimmer haben wir allerdings pro Kind dann gleich beträchtlich geringeren Raum, was aber durch gute Ventilation wohl theilweise ausgeglichen werden kann.

Ueber den den Kindern in dem untersuchten Raume zur Verfügung stehenden Luftcubus und über die Heizungs- und Ventilationsverhältnisse giebt obige Tabelle Aufschluss.

Hierzu ist noch zu bemerken, dass der Pavillon für Diphtheriekranke in seinem vorderen und hinteren Abschnitt mit getrennten Luftschachten versehen ist, so dass Zimmer 9 von anderer Richtung her die Luft zugeführt erhält als Zimmer 14.

[1] Wolpert, *Gartenlaube*. 1889.
[2] Böhm, Artikel „Spital" in Eulenburg's *Realencyklopädie*.
[3] Rauchfuss, Kinderheilanstalten. Gerhardt's *Handbuch*. Bd. I.

Heizung	Zuführung			Aspiration		
	Klappenzahl	Querschnitt qcm	in welcher Höhe m	Klappenzahl	Querschnitt qcm	in welcher Höhe m
Dampfheizung	1	364	2	1 obere 1 untere	364 364	4 am Boden
1 Dampfwasserheizkörper	1	676	2	1 obere 1 untere	546 546	4 am Boden
Dampfheizkörper d Wandheizröhren	2	780 780	2	1 obere 1 untere	1300 1300	4 am Boden

Die Messungen der Geschwindigkeit der Luft in diesen Ventilationsschachten geschah nach bekannten Principien und Regeln mit einem Fuess'schen Contactanemometer, welcher mit Correcturtafel versehen war, und uns vom hygienischen Institut freundlichst zur Verfügung gestellt worden war. Ueber die Resultate giebt die nachfolgende Tab. (S. 218 ff.) Aufschluss, sowie über den Einfluss des Temperaturunterschiedes zwischen Innen- und Aussenluft, die Einwirkung des Windes auf die Luftgeschwindigkeit; die Folgen unrichtiger Bedienung der Vorrichtungen u. s. w.

Schon der erste Versuch (1 a und b) in Zimmer 9 D. übertrifft die gestellten Forderungen und Erwartungen, indem wir zweimal an der oberen Oeffnung eine 4·17 malige bezw. 4·06 malige Lufterneuerung, bei einer dritten, Abends, an der unteren Suctionsöffnung vorgenommenen Untersuchung eine 3·69 malige constatirten. Trotz dieser bedeutenden Luftgeschwindigkeit wurde nichts von sogenannter „Zugluft" bemerkt. Bei der Aspiration in Bodennähe zeigte sich ein merklich geringerer Luftwechsel, und auch schon bei der zweiten Messung ist die Luftmenge um einige Cubikmeter in der Stunde geringer. Die Differenzen zwischen Innen- und Aussenluft betragen 11·0, bezw. 12·0 und 11·5° R., verändern sich also wenig. Die Windstärke ist mässig (entsprechend = 4 der grossen Beaufort'schen Scala) und bleibt den Tag über constant. Da also nicht in der Windstärke und Temperatur der Grund der geringeren Ventilation im zweiten Falle liegen kann — die Temperaturdifferenz ist ja sogar um 1° R. höher —, so glaube ich in Hinsicht auf die anderen Resultate, welche mit Ausnahme eines Falles, wo eine sehr grosse Temperaturdifferenz die Ventilation begünstigt (Versuch 13a), Nachmittags etwas geringeren Luftwechsel ergeben, die Ursache im Maschinenhause suchen zu müssen, d. h. darin, das sdie Kesselanheizung und damit die Anwärmung der Ventilationsspiralen gegen Abend geringer wird. Wäre diese Verminderung, die übrigens immer innerhalb enger Grenzen bleibt, nur in unserem ersten Falle gefunden worden, so könnte man auch vielleicht

a) Abführung der Luft dur

Versuchs-Nr.	Datum	Stunde	Zimmer, Abtheilung, Raum in cbm.	Temperatur (Grad R.) im Zimmer	im Freien	Differenz	im unters. Schacht	Barometerstand mm	Windstärke 0—12	Zuführg. vorgewärmt. Luft Klappenstellung	Maass der Vorwärm.	Heizu[ng] Stellung der Ventile
1a	14./III.	9h V.	9 D. 64	15	4	11	18	751·6	4	offen	1/3	geschlo
		4h N.		16·5	4·5	12	21	750·3	4	„	1/3	offen s. 6
2	17./III.	8h 30' Vorm.	14D. 192	16·5	3·25	13·25	18·5	753·1	3	beide offen	1/3	2 Heizkör und Wan röhren off seit 1 St
		2h N.		15	12·25	3·25	16	753·0	2	„	0 seit 2 St.	geschl. seit 4 St
3a	18./III.	5h N.	14D. 192	13	5	8	15	750·7	still	„	1/3	geschl.
4a	19./III.	3h N.	14D. 192	14·5	3	11	17	743·6	1	beide offen seit 2 Std.	1/3	2 Heizkör und Wan röhren off seit 2 St
5a	26./III.	8h V.	33 P. 51	17	6	11	19·5	750·3	6	offen	1/3	geschl.
6a	27./III.	9h V.	33 P. 51	17·75	1·25	16·5	21·0	749·0	1	„	1/3	offen s. 18
7a	3./IV.	8h V.	33 P. 51	14·75	0·75	14·0	16·5	757·7	4	„	1/3	geschl.
9	9./IV.	9h V.	33 P. 51	18	5·5	12·5	21·5	755·4	3	„	2/3	geschl.
4b	19./III.	9h V.	14D. 192	12	2	11	13·5	743·0	3	1 offen 1 geschl. seit 15 Std.	1/3	geschl.
		12h M.		11	2	9	12·5	743·6	1	2 geschl. seit 2 Std.	—	geschl.
10a	28./III.	8h V.	33 P. 51	17	1·5	15·5	18	745·5	1	geschl.	—	geschl.

b) Abführung der Luft du

Versuchs-Nr.	Datum	Stunde	Zimmer, Abtheilung, Raum in cbm.	Temperatur (Grad R.) im Zimmer	im Freien	Differenz	im unters. Schacht	Barometerstand mm	Windstärke 0—12	Zuführg. vorgewärmt. Luft Klappenstellung	Maass der Vorwärm.	Heizu[ng] Stellung der Ventile
11	12./III.	1h N.	9 D. 64	14	7	7	14·5	750·6	4	offen	1/3	geschl.
		5h N.		16	4·5	11·5	15·5	752·1	4	„	1/3	offen s. 2
		6h N.		16	4·5	11·5	16	752·6	4	„	1/3	offen
12	13./III.	8h V.	9 D. 64	16·75	1	15·75	15·75	756·5	1	„	1/3	offen s. 1
		3h N.		16	7·25	8·75	15	756·0	3	„	1/3	geschl. seit 6 S
1b	14./III.	5h N.	9 D. 64	16	4·5	11·5	16·0	749·9	4	„	1/3	offen s. 7
13a	16./III.	12h M.	14D. 192	18·75	8	10·75	19·75	752·6	2	2 offen seit 2 Std.	1/3	offen (2Heizkör seit 5 St Wandröh seit 2 St
		4h N.		22	15	7	22·5	752·2	2	2 offen	1/3	offen
		6h N.		19·5	7·25	12	19·5	752·2	2	2 offen	1/3	geschl. seit 1 St

Die unterstrichenen Ziffer

… obere Oeffnung ($^3/_3$).

…luftmenge pro Stunde …bm	Cubikmeter Luft pro Kopf und Stunde bei Belegung des Raumes mit 2	3	4	5	6	7	8 Kind.	Wie oftmaliger Luftwechsel pro Stunde im Raum	Bemerkungen.
·4592	133·7296	89·1531	66·8648	—	—	—	—	4·17	
·7475	129·8730	86·5825	64·9869	—	—	—	—	4·06	
·1024	278·0512	185·3675	139·0256	111·2205	92·6837	79·4432	69·5128	2·90	
·3570	178·6785	119·1190	89·3393	70·4714	59·5595	51·0510	44·6696	1·86	Von 12 Uhr Mitt. ab sinkt d. Kesseldruck v. $2^1/_2$ Atm. auf $^1/_2$ Atm.
·2748	289·6374	193·0916	144·8182	115·8550	96·5458	82·7535	72·4094	3·02	
·4288	275·7144	188·8096	137·8572	110·2858	91·9048	78·7898	68·9286	2·87	
·6728	88·8364	59·2243	44·4182	—	—	—	—	3·48	
·9545	76·9773	51·3182	35·9886	—	—	—	—	3·02	
·1928	81·5964	54·3976	40·7982	—	—	—	—	3·20	
·9961	60·9981	40·6654	80·4490	—	—	—	—	2·36	
·7136	264·8568	176·5712	132·4284	105·9427	88·2856	75·6733	66·2142	2·76	
·1572	141·0786	94·0524	70·5393	56·4314	47·0262	40·3082	35·2697	1·47	
·8268	69·4134	46·2756	39·9067	—	—	—	—	2·72	

… untere Oeffnung ($^3/_3$).

…luftmenge pro Stunde …bm	2	3	4	5	6	7	8 Kind.	Wie oftmaliger Luftwechsel pro Stunde im Raum	Bemerkungen.
·6734	110·3367	73·5578	54·1684	—	—	—	—	3·45	In der Nähe der Zuführungsklappe Gefühl von Zug.
·8876	110·4438	73·6292	54·2219	—	—	—	—	3·45	
5108	110·2554	73·5036	54·1277	—	—	—	—	3·45	
·6706	137·7853	91·8569	68·8927	—	—	—	—	4·31	
2807	118·6404	79·0936	59·3202	—	—	—	—	3·72	
·3567	118·1784	78·7856	59·0892	—	—	—	—	3·69	
9576	295·9788	197·3192	147·9894	118·3915	98·6596	84·5653	73·9697	3·08	
5232	246·2616	164·1744	123·1308	98·5046	82·0872	70·3605	61·5654	2·57	
4092	306·2046	204·1364	153·1023	122·4818	102·0682	87·4870	76·5512	3·19	Um $5^1/_2$ Uhr 1 Gasflamme

…n die höchste Belegung.

Versuchs-Nr.	Datum	Stunde	Zimmer, Abtheilung, Raum in cbm	Temperatur (Grad R.) im Zimmer	im Freien	Differenz	im unters. Schacht	Barometerstand mm	Windstärke 0—12	Zuführung vorgewärmter Luft Klappenstellung	Maass der Vorwärm.	Heizun[g] Stellung der Ventil[e]
4c	19./III.	4h N.	14 D. 192	16·5	3·5	13	17·5	743·4	1	2 offen	1/3	2 Heizkör und Wan röhr. offe
14	24./III.	8h V.	33 P. 51	15·25	0·25	16	15·5	758·5	1	offen	1/3	geschl.
15	25./III.	8h V.	33 P. 51	15·5	0·5	15	16	754·4	1	"	1/3	offen s. 1S
		5h N.		15·5	2·5	13	15·5	751·7	3	"	1/3	offen
5b	26./III.	9h V.	33 P. 51	16·5	6·5	10	14·5	750·3	6	"	1/3	geschl.
6b	27./III.	8h V.	33 P. 51	17	1	16	18	749·0	1	"	1/3	off. s. 1/4 S
16a	1./IV.	9h V.	33 P. 51	14	2·5	11·5	14·5	753·7	2	"	1/3	geschl
17	2./IV.	9h V.	33 P. 51	14	1·5	12·5	15	755·8	3	"	1/3	geschl.
8a	4./IV.	12h M.	33 P. 51	16·5	7·5	9	17	758·7	5	"	1/3	offen
18	8./IV.	9h V.	33 P. 51	17·25	4	13·25	18	748·1	2	"	2/3	offen
13b	16./III.	8h V.	14 D. 192	14·75	4	10·75	14	753·4	3	2 geschl.	—	2 Heizkör offen s. 1S Wandröh geschl.
3b	18./III.	12h M.	14 D. 192	14	6	8	14	751·7	still	1 offen 1 geschl. seit 3 Std.	1/3	geschl.
10b	28./III.	9h V.	33 P. 51	17·5	2·5	1·5	16·5	745·5	1	geschl.	—	geschl.

c) Zuführ[ung]

Versuchs-Nr.	Datum	Stunde	Zimmer, Abtheilung, Raum in cbm	Temperatur (Grad R.) im Zimmer	im Freien	Differenz	im unters. Schacht	Maass der Vorwärmung	Barometerstand mm	Windstärke 0—12	Geöffnete Klappe für Aspiration	Heizu[ng] Stellung der Ventil[e]
19	15./III.	9h V.	9 D. 64	17·5	3·5	14	23	1/3	747·6	3	untere	offen
20	20./III.	8h V.	14 D. 192	13·75	— 1	14·75	17·75	1/3	749·2	5	"	1 Heizkö offen, 1 Heizk gesch Wandr gesch
		9h V.		15·25	1	14·25	18·25	1/3	749·3	5	obere	"
21	31./III.	9h V.	33 P. 51	13·75	2·25	11·5	23·5	1/3	747·9	3	untere	gesc
16b	1./IV.	8h V.	33 P. 51	13·5	2	11·5	23·5	1/3	753·7	2	obere	"
8b	4./IV.	6h N.	33 P. 51	17·5	4·5	13	25	1/3	758·7	4	untere	offen s.

… pro Stunde	Cubikmeter Luft pro Kopf und Stunde bei Belegung des Raumes mit							Wie oftmaliger Luftwechsel pro Stunde im Raum	Bemerkungen.
	2	3	4	5	6	7	8 Kind.		
1340	308·2170	205·4780	154·1085	123·2868	102·7390	88·0620	77·0548	3·21	
654	75·3327	50·2218	37·6664	—	—	-	—	2·95	
461	75·1231	50·0830	37·5615	—	—	—	—	2·95	
703	66·6852	44·4568	33·3426	—	—	—	—	2·62	
1095	102·0548	68·0365	51·0274	—	—	—	—	4·02	
3137	74·9069	49·9379	37·4534	—	—	—	—	2·94	
1822	78·0911	52·0907	39·0456	—	—	—	—	3·06	
7981	78·3991	52·2660	39·1995	—	—	—	—	3·07	
0913	87·5457	58·3638	43·7728	—		—	—	3·43	
0024	79·8012	53·2008	39·9060	—	—	—	—	3·13	
5200	186·8100	124·5400	93·4050	74·7240	62·2700	53·3743	46·7250	1·94	
3390	237·9200	158·6130	118·9600	95·1680	79·8070	67·9770	59·4800	2·48	
0632	68·0316	45·3544	34·0158	—	—	—	—	2·67	

…gewärmter Luft.

… pro Stunde	Cubikmeter Luft pro Kopf und Stunde bei Belegung des Raumes mit							Wie oftmaliger Luftwechsel pro Stunde im Raum	Bemerkungen.
	2	3	4	5	6	7	8 Kind.		
325	88·0163	58·6775	44·0082	—	—	—	—	2·75	
311	120·4667	80·3104	60·2828	48·1862	40·1552	34·4187	20·0776	1·25	1 Zuführungsklappe geschl.
012	127·8506	85·2337	63·9253	51·1402	42·6169	36·5287	21·3085	1·33	desgl.
516	63·4758	42·3172	31·7379	—	—	—	—	2·49	
142	62·2571	41·5047	31·1286	—	—	—	—	2·44	
061	62·5536	41·7023	31·5285	—	—	—	—	2·45	

Versuchs-Nr.	Datum	Stunde	Zimmer, Abtheilung Raum in cbm	Temperatur (Grad R.)				Maass der Vorwärmung	Barometer-stand mm	Windstärke 0—12	Geöffnete Klappe für Aspiration	Heizu
				im Zimmer	im Freien	Differenz	im unters. Schacht					Stellung der Ventile
22	6./IV.	8h V.	33 P. 51	16	5	11	25	$^1/_8$	754·1	4	obere	geschl.
		5h N.		18	8	10	29·5	$^1/_8$	754·0	2	„	offen a. 78
23	10./IV.	9h V.	33 P. 51	17	4·5	12·5	25·5	$^2/_8$	759·5	2	untere	geschl.
		5h N.		16·75	6	11·75	21	$^2/_8$	759·5	2	„	„
7b	3./IV.	9h V.	33 P. 51	15	2·5	13·5	22	$^1/_8$	757·6	4	obere halb untere „	„
24	7./IV.	9h V.	33 P. 51	17	5·5	11·5	21	$^1/_8$	752·2	still	obere halb untere „	„
		5h N.		17	11·5	5·5	27	$^1/_8$	749·2	3	„	„

den Umschlag des Windes von OSO und ONO an diesem Tage verantwortlich machen (der Luftschacht ist in N-Richtung gelegen). Einen derartigen Einfluss kann ich jedoch nur vermuthen, nicht begründen, und überlasse die Ergründung dieser meteorologischen Verhältnisse dem Fachmann.

Dass die richtige Bedienung der Ventilationseinrichtung im Maschinenraum eine Grundbedingung für deren richtige Function ist, zeigt uns Vers. 2, wo ein Sinken des Dampfkesseldruckes von $2^1/_2$ auf $^1/_2$ Atm. in Folge mangelhafter Kohlenspeisung zu einem Minus von fast 200 cbm Luftabfuhr pro Stunde im Zimmer 14 D. führt. Jedoch auch bei diesem geringen Druck treffen, wenn der Raum vollbelegt ist, noch zwischen 59 und 60 cbm Luftwechsel auf Kopf und Stunde bei einer 1·86 maligen Lufterneuerung in derselben Zeit. Man ersieht also auf jedem Fall daraus, dass ein Druck, der geringer ist als $2^1/_2$ Atm., auch schon zu guter Ventilation genügen würde, wenn die Spannung nur höher als $^1/_2$ Atm. ist· Ueber die Verhältnisse bei verschiedener Bedienung der Einrichtungen in den Krankenzimmern selbst erhalten wir Aufschluss in den folgenden Bestimmungen.

Anderen Tages (Vers. 3a und b) wurde nämlich bei normalen Verhältnissen im Anheizraume die eine Klappe für Zuführung vorgewärmter Luft geschlossen und drei Stunden später an der in Deckennähe befindlichen Oeffnung anemometrische Bestimmungen vorgenommen. Es war Windstille, die Temperaturdifferenz betrug 8° R. Bei einem 2·48 maligen Wechsel trafen auf den Kranken, bei gedachter Vollbelegung, 79·3 cbm; bei Belegung mit 7 und 8 Kindern 68 bezw. 59·5 cbm Luft in der Stunde.

Nachmittags resultirten, als beide Zuführungscanäle offen standen, bei gleichen übrigen Verhältnissen 96·5, 82·8, 72·4 cbm.

… pro Stunde	Cubikmeter Luft pro Kopf und Stunde bei Belegung des Raumes mit							Wie oftmaliger Luftwechsel pro Stunde im Raum	Bemerkungen.
	2	3	4	5	6	7	8 Kind.		
…0684	65·5342	43·6895	32·7671	—	—	—	—	2·57	
…8554	63·4277	42·2851	31·7139	—	—	—	—	2·49	
…5096	65·7548	47·1699	33·6274	—	—	—	—	2·58	
…8532	56·8266	37·8844	28·4133	—	—	—	—	2·23	
…8506	59·9753	39·9835	29·9876	—	—	—	—	2·35	
…8221	57·4611	38·3074	28·7305	—	—	—	—	2·25	
…5150	55·7575	37·1717	27·8788	—	—	—	—	2·19	

Am anderen Morgen (Vers. 4a, b, c) wurde wiederum eine Zuführungsklappe geschlossen. Der Temperaturunterschied war = 11; die Windstärke = 3. Bei einer 2·76 maligen Lufterneuerung wurden für 6, 7, 8 Kranke 88·3; 75·7; 66·2 cbm Luft in der angenommenen Zeiteinheit von 1 Stunde aspirirt.

Eine Stunde später wurde auch der zweite Zuführungsschacht abgesperrt und bei einer Differenz von 9° R. berechneten sich die Luftmengen auf 47, 40·3, 35·3 cbm mit 1·47 maligem Austausch der Zimmerluft.

Nach drei Stunden ergiebt die Berechnung bei freier Zuführung (seit zwei Stunden wieder geöffnet), gleicher Windstärke und einem Temperaturunterschied von 11° R.: eine 2·87 malige Aspiration der verdorbenen Luft mit einem Maass von 91·9, 78·8, 68·9 cbm bei Anwesenheit von 6, 7, 8 Personen.

Diese drei Bestimmungen hatten an der oberen Ausströmungsöffnung stattgefunden. Eine solche an der unteren, bei völlig freier Zuführung, der hohen Differenz von 13° R. und einer Windstärke = 1 lieferte die hohen Zahlen 102·7, 88·1, 77·1 cbm, d. h. 3·21 maligen Austausch.

Ueber die Vorzüge bezw. Nachtheile der Ventilation in Bodennähe oder Deckennähe sollte Versuch 5 a und b Kenntniss geben. Die meteorologischen Beziehungen waren bei a und b fast gleich, nur bei a die Temperaturdifferenz zwischen Zimmer- und Aussenluft um 1° R. höher. Es zeigte sich nun an der unteren Klappe eine stärkere Suction (4·02 maliger Luftwechsel und für drei Kinder völlig ausreichende Luftgrössen) als an der oberen (3·48 maliger Luftwechsel, für zwei Kinder reichliche, für drei weniger als 60 cbm betragende Mengen Luft pro Kopf und Stunde).

Wieder anders gestaltet sich die Sache am 27./III. (Vers. 6 a und b). Bei gleicher Temperaturdifferenz, gleicher Windstärke, glei-

chem Barometerstand, im Zwischenraum von einer Stunde gemessen, ist die Ventilation an der oberen Oeffnung um einige Cubikmeter besser als unten.

Die Untersuchungen waren an beiden Tagen in gleicher Weise vorgenommen, nur mit dem Unterschied, dass in Versuch 5 zuerst die Untersuchung an der oberen, in Versuch 6 zuerst an der unteren Ausströmungsöffnung geschah; bei 5 die Heizung abgeschlossen war, bei 6 fungirte.

Bei 5 sind die Temperaturdifferenzen geringer, dagegen der Wind ein stärkerer (= 6 gegen 1 in Nr. 6) und daher werden grössere Luftmengen angesaugt.

Versuch 6 scheint mir, weil die anderen Verhältnisse sich zwischen den beiden Bestimmungen nicht geändert haben, zu Gunsten der Aspiration in Deckennähe zu sprechen, wenn auch die Vortheile in Zahlen keine sehr grossen sind.

Auch bei der demnächst vorgenommenen Messung (Vers. 10a u. b) wurde oben um 2·8 cbm in der Stunde mehr aspirirt als unten, was vielleicht auch dem um nur 0·5° R. höheren Temperaturunterschied beizumessen ist. Wiederum wurden die kleineren Zahlen bei der zweiten Bestimmung gefunden. Trotz Abschluss des Zuführungsschachtes fungirte die Suction zur Zufriedenheit. Hierbei muss ich allerdings bemerken, dass Fenster und Thüren nicht sehr dicht schlossen. Temperaturdifferenzen und Windstärke können Hand in Hand gehen; d. h. bei stärkerem Wind und grösserer Temperaturdifferenz dürfen wir sicher eine erhöhte Ventilation erwarten. Dies zeigt uns innerhalb kleiner Grenzen schon Vers. 16a und 17.

Bei wenig schwankenden Temperaturdifferenzen, die hauptsächlich durch Abstellen und Einstellen der Heizung hervorgerufen sind, aber gleicher Windstärke zeigte sich eine fast vollkommene constant bleibende Ventilationsgrösse von 220·7, 220·9, 220·5 cbm Luftaspiration pro Stunde, gleichkommend 3·45 maligem Luftaustausch in derselben Zeit und für drei Kinder (das Zimmer soll nur mit zweien belegt werden) noch sehr gut ausreichend. (Vers. 11.)

In Vers. 12 finden wir wiederum Nachmittags weniger gute Abfuhr als Morgens bei stärkerem Wind, aber bedeutend geringerer Temperaturdifferenz zwischen Innen und Aussen. Es ist jedoch beide Male reichlicher Luftwechsel vorhanden, Vormittags 4·31 maliger, der höchste von mir beobachtete, ohne dass unangenehme Zugluft bemerkbar gewesen wäre. Vormittags würden die Ventilationsmengen noch für die doppelte Krankenzahl, als vorgesehen, reichlich genügt haben, Nachmittags nicht mehr ganz (bei 4 Kindern 59,1 cbm pro Kopf und Stunde).

Sehen wir uns ähnliche Verhältnisse auf der poliklinischen Station an, so finden wir in Nr. 6a und b und 14 bei einem um einige Zehntel Grade höheren Unterschied und gleicher Windstärke bei ebenfalls vormittägigen Untersuchungen einen kleineren Luftwechsel: 3·62 maligen an der oberen Klappe um 9 Uhr Vormittags; 2·94 maligen und 2·95 maligen um 8 Uhr Vormittags an der unteren Ausströmungsöffnung.

Was die Suction bei möglichst vollkommenem Abschluss der Zuführung leiste, wurde nochmals am 16./III. (Vers. 13a und b, Curve 10) geprüft.

Beide Zuführungskanäle wurden im Zimmer 14 D durch Schluss der Klappen ausgeschaltet. Es blieb nur die Zuleitung durch die nicht sehr gut schliessenden Thüren und Fenster. Die Prüfung ergab eine Aspiration von 373·6 cbm in der Stunde durch die untere Ausströmung. Nachdem seit 10 Uhr die Zuführung wieder fungirte, fand sich um 12 Uhr Mittags eine viel bedeutendere Luftansaugung, nämlich 592 cbm pro Stunde, d. i. im ersten Fall 62·3 cbm, im zweiten 98·7 cbm pro Kopf und Stunde, den Raum mit 6 Kindern belegt gedacht.

Bei der nachmittägigen Untersuchung macht sich die geringere Temperaturdifferenz bei sonst gleichen Verhältnissen durch Verminderung des Aspirationsvermögens um fast 100 cbm in der Stunde bemerklich, während bei einer Steigerung des Unterschiedes bis auf 12° R. eine ebenso bedeutende Steigerung der Aspiration eintritt.

In diesem Raume reichten die Luftmengen bei richtiger Luftzuführung auch für 8 Kinder noch gut aus, bei gehindertem Luftzutritt bereits für 7 Kranke nicht mehr. Der Eintritt der Luft durch Kanäle wird immer, wenn er nicht durch Pulsion begünstigt ist, langsamer erfolgen als der Austritt, welchen Suctionsvorrichtungen fördern. Doch müssen wir verlangen, dass pro Stunde ein Minimum von 60 cbm Luft für jeden Kranken einströme. Das fand auch in der That bei allen darauf hinausgehenden Prüfungen unserer Ventilation statt. Jede Ueberbelegung der Räume aber würde mit geringerer, in manchen Fällen zu geringer Zufuhr für den Einzelnen verbunden sein.

Im Zimmer 33 der poliklinischen Abtheilung, mit einem Inhalt von 51 cbm, für 1 Kind reichlich, für 2 zu klein bemessen, trafen in 6 Fällen, noch bei Belegung mit 2 Kranken, über 60 cbm Luft auf 1 Kind in der Zeiteinheit; in 4 anderen jedoch schon einige Cubikmeter weniger. Bei 3 Untersuchungen der letzten Kategorie standen die Klappen an den Saugkanälen in Zwischenstellung (vgl. die diesbezügl. CO_2-Bestimmungen).

Wir glauben hiermit die Hauptgesichtspunkte, von welchen aus sich die vorliegende Ventilationseinrichtung betrachten lässt, erörtert zu haben. Hierbei sind wir zu folgenden Ansichten über die Luft in den von uns untersuchten Krankenzimmern gekommen:

Die Luft hat sich in den meisten Fällen als im Pettenkofer'schen Sinne rein erwiesen und unrein nur unter einzelnen Umständen:

a) in überbelegten Räumen und zwar besonders Morgens und Abends infolge Verunreinigung durch Gas,

b) bei behinderter Luftzufuhr,

c) vorübergehend, wenn mehr Personen als gewöhnlich sich im Zimmer befanden.

Die Luftzufuhr bezw. Abfuhr kann minder werden a) bei unrichtiger Bedienung im Maschinenraume, b) bei schlechter Bedienung der Klappen in den Krankenzimmern.

Die meteorologischen Verhältnisse werden wohl immer so beschaffen sein, dass sie bei richtig construirter Ventilationsanlage nicht hindernd, in vielen Fällen gewiss fördernd auf den Luftwechsel einwirken.

Eine Ventilationseinrichtung ist gut, wenn die ventilirten Luftmengen grosse sind, ohne dass jedoch unangenehme Nebenerscheinungen (Zugluft, üble Gerüche u. s. w.) sich bemerklich machen, und wenn die zu- und abgeführten Luftgrössen den Bedürfnissen der im Raume Anwesenden reichlich entsprechen. Das war nun während der Untersuchungsperiode bei richtiger Krankenzahl der Fall, mit einigen Ausnahmen, welche in vorhergehender Besprechung, deren Anregung ich der Freundlichkeit meines damaligen Chefs Herrn Director Dr. A. Baginsky verdanke, detaillirt und motivirt sind.

Versuche über die Verunreinigung der Luft in bewohnten Räumen durch undichte Fussböden bei verschiedenen Modalitäten der Lufterneuerung.

Von

Dr. V. Budde
in Kopenhagen.

Bei meinen früher mitgetheilten Versuchen[1] fand ich, dass, wenn man aus einem Zimmer mit undichtem Fussboden aber impermeablen Wänden und genau schliessenden Thüren und Fenstern eine grössere Luftmenge durch Absaugung entfernt als die, welche in demselben Zeitraum durch den Frischluftcanal hereinströmt, mit der abgesaugten Luft eine grössere Menge Kohlensäure entfernt wird, als die, welche in derselben Zeit im Zimmer producirt wird und in der, der Menge der Ventilationsluft entsprechenden Menge, Aussenluft enthalten ist. Und der Unterschied lässt sich unter solchen Verhältnissen zum wesentlichsten Theil nur durch eine Einströmung von Kohlensäure durch den undichten Boden von dem unreinen Zwischendeckenmaterial und eventuell von einem darunter belegenen Raume erklären. Theils durch den Stoffwechsel der Observatoren, theils mit der einströmenden frischen Luft wurden der Atmosphäre des Versuchszimmers 233 Liter Kohlensäure pro Stunde zugeführt, und nichtsdestoweniger wurden bei dem ersten Versuche 320 Liter Kohlensäure mit der abgesaugten Luft entfernt. Der einzigste dieser Versuche, bei welchem eine wesentlich geringere Menge Kohlensäure abgesaugt wurde als die, welche in dem Zimmer producirt wurde und mit der frischen Luft hereinströmte, war der, bei welchem das Zimmer nicht geheizt war; die frische Luft strömte durch einen kalten Mantelraum herein und musste ihrer

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. VIII. S. 507—530.

niedrigen Temperatur zufolge sich in dem unteren Theil des Versuchszimmers ausbreiten, während die wärmere, kohlensäurereichere Luft sich in dem oberen Theile des Raumes ansammelte, welches auch deutlich aus den Resultaten der Kohlensäure- und Temperaturbestimmungen an den verschiedenen Stellen hervorgeht.

In einem geheizten aber nicht künstlich ventilirten Raume wird, sobald die Temperatur sich über die der Umgebungen erhebt, ein Unterdruck in dem unteren Theile entstehen, und wenn der Fussboden, was ja bei der gewöhnlichen Bauart die Regel ist, durchlässig ist, wird unreine Luft von dem Zwischendeckenraume und eventuell von einem darunter belegenen Raume hereinströmen können. Die hölzernen Fussböden mit ihren mehr oder weniger offenen Fugen sind also nicht nur dadurch gefährlich, dass pathogene Bacterien eventuell in das Zwischendeckenmaterial eindringen können und sich hier weiter entwickeln, sondern sie haben auch für die chemische Zusammensetzung der Luft des Raumes eine wesentliche Bedeutung. Bis jetzt sind ja nur die neuesten und besten Krankenhäuser mit Terrazoböden oder anderen impermeablen Fussböden in den Krankensälen versehen, in der Regel hat man sowohl in den Krankenhäusern als in den privaten Wohnungen hölzerne Fussböden, bei welchen sich die Durchlässigkeit nur sehr schwierig aufheben lässt. Die vorliegende Frage hat also für die Hygiene eine nicht unwesentliche Bedeutung.

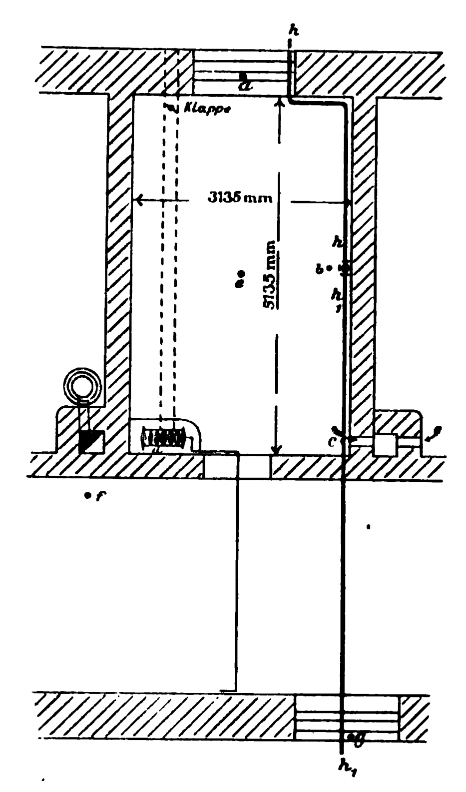
Meine Versuche sind in dem allgemeinen Krankenhaus in Kopenhagen in einem Einzelzimmer angestellt. Dieses Krankenhaus ist im Jahre 1863 eröffnet, und obschon die hölzernen Fussböden gut gelegt und gut erhalten sind, haben sich doch im Laufe der Jahre Unreinigkeiten im Zwischendeckenmaterial ansammeln können. Das Versuchslocal, die nöthigen Instrumente und die nöthige Assistenz war durch die Güte des Herrn Stadtingenieur Ambt zu meiner Verfügung gestellt. Für guten Beistand bei den Versuchsanordnungen, den Observationen und deren ziffermässigen Behandlung spreche ich dem Hrn. Ingenieur cand. polyt. Karsten und dem Hrn. Chemiker Struer meinen besten Dank aus. Die meteorologischen Data sind mir gütigst von dem meteorologischen Institut mitgetheilt.

Die Versuche wurden, die 6 ersten am 28., 29. und 30. Januar, die 4 letzten am 5. und 6. Februar angestellt. Das Versuchszimmer war im zweiten Stock eines Querflügels des Krankenhauses belegen. Die Aussenwand mit dem Fenster ist (s. Fig. 1) gegen den Garten (nach S.W.) gekehrt, in der entgegengesetzten Wand die Thür, die sich in den breiten Corridor mit Fenstern nach dem Centralhof des Hospitals öffnet. Das Zimmer ist von regelmässiger Form, die Länge ist 4·55 ^{m}, die Breite 2·82 ^{m}, die Höhe 3·92 ^{m}, das Volumen also 50·3 Cubikmeter. Es war, wie die

zwei Nebenzimmer längere Zeit vor den Versuchen unbewohnt gewesen, wogegen die unten im ersten Stock belegenen Krankenzimmer stetig benutzt waren.

Unter gewöhnlichen Verhältnissen werden die bezw. Krankenzimmer durch Oefen mit Abzug nach einem für zwei Zimmer gemeinsamen Rauchrohr geheizt. Um aber den störenden Einfluss zu beseitigen, den eine solche Heizungsart in mehreren Beziehungen auf die Resultate der Versuche ausüben könnte, wurde der Ofen im Versuchszimmer entfernt und die Oeffnung zum Rauchrohre luftdicht geschlossen. An dessen Stelle wurde ein Dampfofen mit Dampfventil und Hahn auf der Retourwasserleitung aufgestellt.

Unter gewöhnlichen Verhältnissen werden die bezw. Krankenzimmer in folgender Weise ventilirt. Von der Facade gegen den Garten geht ein Frischluftcanal unter dem Boden bis zu dem Platze des Ofens und mündet unter dessen Sockel aus; die frische Luft wird hier ein wenig erwärmt und strömt dann durch mehrere Löcher in dem Sockel des Ofens, 2 Fuss über dem Boden, in die Atmosphäre des Zimmers aus. Die Absaugung der unreinen Luft geschieht hier wie in dem ganzen Krankenhaus durch Aspiration. Die Luft wird durch verticale Canäle in den Scheide-



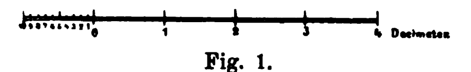


Fig. 1.
Idealer Horizontalschnitt des Versuchszimmers. Links im Zimmer der Dampfofen, unter welchem der von der Façade gegen den Garten kommende Frischluftcanal einmündet. Rechts die Absaugeöffnung, die durch einen kurzen horizontalen Canal in den verticalen Absaugecanal mit quadratischem Durchschnitt führt. h und h_1 bezeichnen die Röhre zu den Manometermessungen. h führt durch das Fenster zu der freien Luft im Garten und h_1 über den Corridor durch ein Fenster zu der freien Luft im Centralhofe. a, b, c, d, e, f, g bezeichnen die Stellen, an welchen die Temperaturbestimmungen ausgeführt sind. Zu beiden Seiten die Nebenzimmer, in dem links belegenen ein Ofen.

mauern in grössere Sammelcanäle im Dachgeschoss und von da durch gemauerte Brunnen und eine unterirdische Leitung bis zu dem hinter dem Krankenhaus belegenen Maschinenhaus geführt, wo eine Dampfmaschine zwei Centrifugalventilatoren treibt, welche die Luft aus den Sammelcanälen absaugen und sie in einen hohen Schornstein hinaustreiben. Von den Krankenzimmern führen zwei Oeffnungen, die eine am Boden, die andere an der Decke, welche beide mittels Rosettventile geschlossen werden können, in die kurzen horizontalen Canäle, welche in die

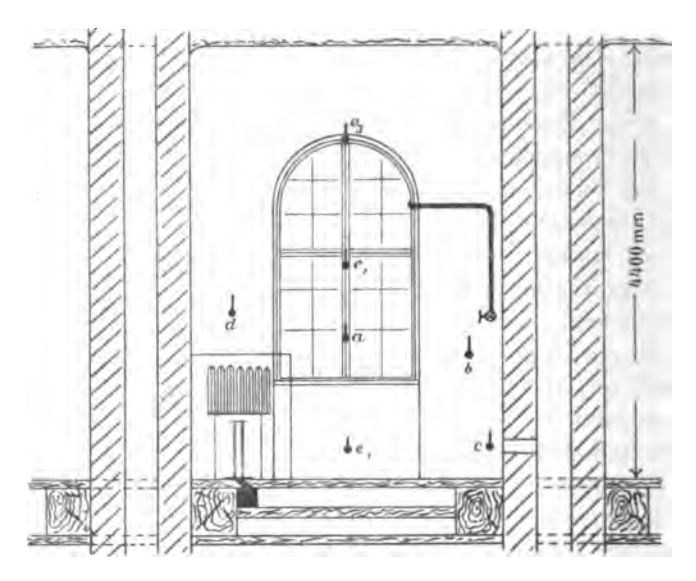


Fig. 2.

Idealer Verticalschnitt des Versuchszimmers. Links der Dampfofen, unter welchem das von dem Frischluftcanal aufsteigende verticale Rohr. Rechts unten die Absaugeöffnung; höher oben das Rohr zur Messung des Luftdrucks im Garten. a, b, c, d, e_1, e_2, e_3 bezeichnen die verschiedenen Höhen, in welchen die Temperaturmessungen ausgeführt sind.

verticalen Abzugscanäle einmünden. Bei den Versuchen war die obere Oeffnung luftdicht geschlossen, und nur die untere wurde benutzt. Von dieser wurde das Ventil entfernt, so dass man eine runde Oeffnung. 15·5 ^{cm} im Durchschnitt, bekam. Innerhalb der Oeffnung dehnt sich der horizontale Canal leicht kegelförmig bis zu der Einmündung in den verticalen Canal aus. Die abgesaugte Luftmenge wurde dann bei den Versuchen mittels eines mitten in dem horizontalen Canal, 2 ^{cm} von der Oeffnung gegen das Zimmer, angebrachten Anemometers gemessen. Der

Contractionscoëfficient, mit welchem hier gerechnet werden musste, wurde durch Versuche bestimmt, was sich ziemlich leicht ausführen liess, da die Geschwindigkeit der Luftströmung durch die Oeffnung bei gleichartigen äusseren Verhältnissen einigermassen constant war.

Die Einmündungsöffnung des Frischluftcanals unter dem Dampfofen wurde durch eine an den Boden festgenagelte Platte aus galvanisirtem Eisenblech gedeckt. In der Platte war ein rundes Loch, 10 cm im Durchschnitt, und über ihm war ein verticales Rohr aus demselben Material, 60 cm hoch und wie das Loch 10 cm im Durchschnitt, angebracht. Durch dieses Rohr musste also die ganze, durch den Frischluftcanal einströmende Luftmenge passiren, und sie konnte mittels eines in dem Rohre, 6 cm unter dessen oberen Oeffnung, angebrachten Anemometers leicht und genau gemessen werden. Versuche mit diesem Anemometer zeigten, was auch erwartet werden musste, dass die Geschwindigkeit der Luftströmung an verschiedenen Stellen des Durchschnittes des Rohrs ganz gleichartig war, und die einströmende Luftmenge konnte daher einfach aus dem Querschnittareal des Rohres und der Geschwindigkeit des Luftstroms berechnet werden. In dem Frischluftcanal war dicht an der Aussenwand eine, doch nicht genau schliessende Drehklappe. Bei den Versuchen, bei welchen wir beabsichtigten, die Lufteinströmung durch den Frischluftcanal vollständig zu sistiren, wurde daher die obere Oeffnung des verticalen Rohres unter dem Dampfofen mittels einer losen Kapsel luftdicht geschlossen. Rings um den Ofen war ein loser Schirm aufgestellt, der als Mantel dienen und die durch den Frischluftcanal einströmende Luftmenge in den rings um den Dampfofen emporsteigenden Luftstrom hineinleiten sollte.

Vor den Versuchen wurden die Wände und die Decke mehrmals mit Oelfarbe gestrichen und alle Fugen und Ritzen im Fenster und neben der Thür sorgfältig mit Kitt gedichtet. Dagegen wurde der Fussboden nicht gestrichen und gedichtet, so dass die Hauptmenge der nach den Wegen der „natürlichen“ Ventilation eindringenden Luft durch den Fussboden gehen und die luftförmigen Emanationen vom Zwischendeckenmaterial mitreissen musste. In der Zeit zwischen den zwei Sqrien von Versuchen wurde es versucht, den Fussboden so weit als möglich impermeabel zu machen, indem die Ritzen und Fugen gedichtet und die Fläche mehrmals gestrichen und gefirnisst wurde. Bei den Versuchen am 5. Februar zeigte es sich indessen sogleich, dass es nicht gelungen war, diese Quelle zur Verunreinigung der Luft des Zimmers auszuschalten. Am Fusse der Wände verläuft nämlich ein niedriges Holzpannel und mittels der Fugen in ihm und zwischen ihm und den Wänden war noch eine Verbindung zwischen der Atmosphäre des Zimmers und der des Zwischendeckenraumes beibehalten.

Die Geschwindigkeit der Luftströmung in den Ventilationsöffnungen wurde mittels zweier dynamischer Anemometer von Recknagels Construction (von P. Horlacher in Kaiserslautern bezogen) bestimmt. Bei den Ablesungen benutzten wir nicht das Zählwerk an dem Anemometer, sondern einen elektromagnetischen Registrirapparat von Siemens und Halske in Berlin. Jedes Anemometer war mit einer elektrischen Contactschliessung für je 1000 Umdrehungen versehen und wurde mit dem Registrirapparat verbunden. In diesem wird für jede Contactschliessung im Anemometer, 1000 Umdrehungen des Flügelsystems entsprechend, mittels einer Nadel ein Loch in einen, um eine Walze aufgerollten Papierstreifen geschlagen. Dieser Streifen bewegt sich während des Abrollens von der Walze mit einer constanten Geschwindigkeit von 1 ^{mm} in 20 Sec. vorwärts, und ist mit Marken versehen mit gleich grossen Abständen, der Bewegung, welche er in einem gewissen kurzen Zeitraum ausgeführt hat, entsprechend. Aus der Anzahl der Löcher, welche die Nadel in einem solchen Abschnitt des Papierstreifen geschlagen hat, wird man also ablesen können, wie viele Umdrehungen das Flügelsystem des Anemometers in der entsprechenden Zeit ausgeführt hat, und daraus die Geschwindigkeit der Luftströmung an der Stelle, an welcher das Anemometer aufgestellt ist, bestimmen. Bei unseren Versuchen wurde der Gang der beiden Anemometer, resp. in dem Absauge- und dem Frischluftkanal, notirt. Ist der Apparat erst in Gang gesetzt und die Zeit hierfür notirt, wird man nachher auf dem Papierstreifen ablesen können, wie gross die Geschwindigkeit der Luftströmung in den resp. Canälen zu jeder Zeit, sowohl während als zwischen den Versuchen, gewesen ist. Und man kann den Papierstreifen als ein juridisches Dokument aufbewahren, mittels welchem man, wenn nöthig, die Richtigkeit seiner Bestimmungen controliren und verificiren kann.

Die Temperaturbestimmungen wurden (s. Figg. 1, 2 und Tab. I) an 7 verschiedenen Stellen im Versuchszimmer vorgenommen.

Um den Luftdruck im Versuchszimmer im Verhältniss zu dem Druck der Aussenluft an beiden Seiten des Gebäudes messen zu können, waren Bleiröhren sowohl an der Facade gegen den Garten als durch den Corridor zu der Facade gegen den Centralhof in's Freie geführt. Der Druckunterschied an den verschiedenen Stellen wurde in der gewöhnlichen Weise mittelst eines Differential-Manometers mit concentrisch geordneten Röhren nach Dr. A. König (von Dr. H. Geissler Nachfolger Franz Müller in Bonn a. Rh. bezogen) bestimmt. Dieser sehr empfindliche Apparat markirt genau den Unterschied im Luftdrucke an den zwei Stellen, die mit den Flüssigkeiten in den Röhren communiciren, und jede Variation in diesem Unterschied. Die Messungen wurden 1·3 ^{m} über dem Fussboden ausgeführt.

Als Maassstab für die Verunreinigung der Luft im Versuchszimmer liess sich aus den bekannten Gründen nur die Menge der Kohlensäure benutzen. Wir haben bis jetzt noch keine Methode, mittels welcher wir die Menge der organischen Substanzen in der Luft mit der Genauigkeit und der Geschwindigkeit, die bei den hier besprochenen Untersuchungen nothwendig ist, bestimmen können. Die Messung der Kohlensäuremenge, welche durch den Absaugecanal in einer gewissen Zeit entfernt wurde, musste selbstfolglich durch die Bestimmung der durchschnittlichen Kohlensäuremenge in der innerhalb derselben Zeit abgesaugten Luft geschehen. Und auch für die Kohlensäurebestimmungen in der Atmosphäre des Versuchszimmers musste dieselbe Methode unbedingt bevorzugt werden, nachdem meine früheren Ventilationsversuche dargethan hatten, dass die Vertheilung der Kohlensäure in den verschiedenen Luftschichten sehr verschieden und sehr variirend sein kann. Momentane Kohlensäurebestimmungen erfordern daher immer eine jeder Bestimmung vorausgehende gründliche Mischung der Luft durch mechanische Mittel, und ein solches Verfahren liess sich nicht wohl mit den übrigen Anordnungen und mit dem ganzen Plan der Untersuchungen combiniren.

Die Bestimmungen des durchschnittlichen Kohlensäuregehalts wurden in derselben Weise wie bei meinen früheren Ventilationsversuchen nach Pettenkofer's Methode ausgeführt. Die Glasaspiratoren hatten eine Grösse von ca. 6000 ^{ccm}. Sie waren mit Kugelröhren, worin 25 ^{ccm} Barytlösung von genau festgestelltem Titer, verbunden; die durchstreichende Luft kam nicht nur in der mittleren Kugel mit der Barytlösung in Berührung, sondern musste auch in den oberen Kugeln und den kleinen Verbindungsröhren zwei Flüssigkeitsschichten passiren. Sie wurde von den verschiedenen Observationsstellen durch lange Gummischläuche aspirirt. Die Titration wurde mit Salzsäure nach den gewöhnlichen Regeln gemacht. Die Bestimmungen wurden an 7 verschiedenen Stellen im Versuchszimmer ausgeführt: 1. Im Garten ausserhalb des Zimmers, 2. in dem Corridor, 3. im Absaugecanale, 4. im Frischluftcanale, 5. mitten im Zimmer, 0·29 ^{m} über dem Boden, 6. mitten im Zimmer, 2·13 ^{m} über dem Boden, 7. mitten im Zimmer, 3·54 ^{m} über dem Boden.

Um die Kohlensäuremenge in der Atmosphäre des Versuchszimmers so constant als möglich zu machen, wurden in der Zeit unmittelbar vor den Versuchen so viele Stearinkerzen angezündet, dass die Kohlensäureproduction ungefähr dieselbe war als die der Observatoren, welche sich während der Versuchsperiode im Zimmer aufhielten; vor dem Anfange der Versuche wurden sie ausgelöscht. 1 ^{kg} Stearinsäure ($C_{36}H_{36}O_4$) producirt bei der Verbrennung ca. 1400 Liter Kohlensäure. Wir brauchten 6 Kerzen mit einer Kohlensäureproduction von ca. 470 Liter pro Stunde. Freilich

Tabel

Der Versuchstag:
Versuch:
Die Absaugeöffnung . . . .
Die (nicht genau schliessende) Drehklappe im Frischluftcanal . . . .
Die Frischluftöffnung im Versuchszimmer . . . .
Der Ueberdruck im Garten im Verhältn. z. d. Luftdr. im Zimmer, in Millim. Wasserhöhe a
„ „ „ Centralhofe desgl.
Die Richtung des Windes . . . .
Die Geschwindigkeit des Windes in Meter pro Secunde . . . .
Das Wetter . . . .
Der Barometerstand in Millimeter . . . .
Die relative Feuchtigkeitsmenge der Luft in Procenten . . . .
Die Temper. beim Hafen um 8 Uhr Morgens . . . .
„ „ im Centralhofe . . . .
„ „ im Corridor . . . .
„ „ bei *a* im Versuchszimmer 1·41 m üb. d. Boden . . . .
„ „ „ *b* „ „ 1·25 m „ „ „ . . . .
„ „ „ *c* „ „ 0·31 m „ „ „ bei der Absaugeöffnung . .
„ „ „ *d* „ „ 1·73 m „ „ „ über dem Dampfofen . . .
„ „ „ e_1 „ „ 0·29 m „ „ „ CO_2-Bestimmung an derselb. S
„ „ „ e_2 „ „ 2·14 m „ „ „ „ „ „
„ „ „ e_3 „ „ 3·56 m „ „ „ „ „ „
Der Kohlensäuregehalt der Luft in Volum pro mille angegeben:
In der freien Luft . . . .
„ „ Absaugeöffnung . . . .
„ „ Frischluftöffnung . . . .
„ dem Corridor . . . .
Beim Boden im Zimmer (e_1) . . . .
Mitten „ „ (e_2) . . . .
An der Decke „ „ (e_3) . . . .
Die abgesaugte Luftmenge in Cubikmetern pro Stunde angegeben . . . .
Die durch den Frischluftcanal eingeströmte Luftmenge in Cubikmetern pro Stunde . .
Die abgesaugte Kohlensäuremenge in Litern pro Stunde angegeben . . . .
x) Die durch den Frischluftcanal eingeströmte Kohlensäuremenge in Lit. pro Stunde a
y) Die im Zimmer producirte Kohlensäuremenge in Litern pro Stunde angegeben . .
Die abgesaugte Luftmenge ÷, die durch den Frischluftcanal eingeströmte in Cbm. pr
z) Die Kohlensäuremenge in der entsprechenden Menge Aussenluft in Litern . . . .
Das Obergewicht der abgesaugten Kohlensäuremenge über die Posten *x*, *y*, *z* in Litern
Wie viele Male die Luft des Zimmers erneuert ist pro Stunde . . . .

28. Januar		29. Januar		30. Januar		5. Februar		6. Februar	
A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
fen	offen	offen	offen	geschl.	geschl.	offen	offen	offen	offen
chl.	geschl.	geschl.	geschl.	geschl.	geschl.	geschl.	geschl.	„	„
chl.	geschl.	offen	offen	offen	offen	offen	offen	„	„
·70	2·80	2·65	2·72	1·00	1·00	3·05	2·70	1·40	1·90
·25	2·20	1·90	2·05	÷ 1·40	÷ 2·10	2·40	2·20	1·60	2·10
W	—	W	—	WNW	—	SSW	—	N	—
	—	9	—	14	—	4	—	4	—
gen	—	Regen	—	Nebel	—	Schnee	—	Nebel	—
	—	744	—	744	—	743	—	744	—
	—	97	—	81	—	96	—	96	—
·0	—	4·0	—	6·0	—	0	—	1·0	—
·6	4·2	5·3	5·1	7·0	7·5	2·7	1·8	1·5	1·7
·0	15·2	16·0	16·6	15·7	16·3	13·3	15·2	15·0	15·0
·9	16·4	14·7	16·0	15·3	17·4	14·6	14·7	15·5	15·0
·4	17·3	16·1	17·2	16·3	17·8	15·6	15·7	17·0	16·2
·1	16·3	15·2	15·9	15·0	16·5	14·6	14·8	16·5	15·0
·8	27·3	21·7	25·4	28·5	25·8	20·2	21·7	22·5	18·8
·1	15·5	14·4	15·2	14·3	16·1	14·6	14·7	16·0	15·2
·5	18·7	16·2	17·5	16·4	16·4	15·9	16·0	17·0	16·0
·6	20·3	17·9	19·9	18·6	20·5	17·2	17·8	18·8	16·5
·33	0·38	0·32	0·32	0·33	0·33	—	—	—	—
·65	0·85	0·87	0·77	—	—	1·13	0·86	0·58	0·55
·	—	—	—	0·57	0·80	0·34	0·33	0·35	0·35
38	0·38	0·36	0·36	—	—	—	—	—	—
65	0·66	1·03	0·76	0·97	1·30	—	—	—	—
33	1·01	0·94	0·95	1·07	1·25	1·02	0·99	0·86	0·76
	0·77	0·86	0·78	1·01	—	1·08	0·88	0·78	0·68
6	150·4	191·3	193·4	—	—	173·7	168·8	239·1	233·2
	—	46·1	44·3	16·0	8·0	47·5	47·8	98·9	100·0
	128	166	150	—	—	196	145	139	128
	—	15	14	—	—	16	16	35	35
	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	150·4	145·2	149·1	—	—	126·2	121·1	140·2	133·2
	51	46	48	—	—	43	40	49	47
	17	45	28	—	—	77	29	÷ 5	÷ 14
	3	3·8	3·8	—	—	3·5	3·4	4·8	4·6

ist diese Kohlensäureentwickelung etwas grösser als die der Observatoren, aber der Unterschied ist vollständig dadurch compensirt worden, dass wir unmittelbar vor dem Anfange der Versuche die Thüre mehrmals öffnen mussten, um die Apparate zu den Kohlensäurebestimmungen einbringen zu können. In den Pausen zwischen den zwei Versuchen an jedem Tag wurden die Kerzen nicht angezündet, und da die Observatoren in dieser Zeit, um der Kohlensäuretitrirungen willen, das Zimmer theilweise verlassen mussten, war die Kohlensäuremenge in dessen Atmosphäre wahrscheinlich etwas geringer beim Anfange des zweiten Versuchs an jedem Tag als beim Anfange des ersten Versuchs, selbst ob wir nach der definitiven Schliessung der Thüre eine kurze Zeit vergehen liessen, bis die Kohlensäurebestimmungen in Gang gesetzt wurden. Der Unterschied ist aber so klein gewesen, dass er keinen kennbaren Einfluss auf die Resultate üben konnte, was auch leicht aus den untenstehenden Tabellen ersehen wird. Die grössere Kohlensäureabsaugung bei dem ersten Versuch an jedem Tag als bei dem zweiten, welche auch bei meinen früheren Ventilationsversuchen, bei welchen das genannte Moment nicht vorlag, constatirt wurde, rührt von ganz anderen Ursachen her.

Die umstehende Tabelle (Tab. I) giebt eine Uebersicht über die durchschnittlichen Resultate bei jedem Versuche. Die Luftdruckdifferenzen sind in Millimeter Wasserhöhe[1] angegeben. Die eingeströmten und abgesaugten Luftmengen in Cubikmeter. Die relativen Kohlensäuremengen in Volum pro Mille und die absoluten in Liter pro Stunde.

Betrachten wir nun erst die Werthe für die bei den Versuchen abgesaugten Luftmengen, finden wir, dass diese verhältnissmässig sehr gross sind. Im Allgemeinen wird es ja angenommen, dass man die Ventilation nicht über eine 3 malige Lufterneuerung in der Stunde forciren kann, ohne genierende Zugluft hervorzurufen. Bei meinen Versuchen wurde indessen, wie es aus der obenstehenden Tabelle ersehen wird, die Lufterneuerung bis gegen 5 Mal pro Stunde forcirt, ohne dass daraus Uebelstände jewelcher Art entstanden. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird man die Ventilationsgrösse noch viel höher treiben können ohne Beschwerden zu erzeugen, wenn man sowohl die Einströmung als die Absaugung der Luft auf mehrere Punkte der Räume vertheilt, als es bisher bei den Ventilationsanordnungen die Regel gewesen ist, und ausserdem die zwei Serien von Ventilationsöffnungen in einem solchen Verhältniss zu einander anbringt, dass die einströmende frische Luft sich so vollständig als möglich im Raume ausbreitet und in der Weise den Bewohnern zu Gute kommt. An diesem Punkte muss die Ursache zu

[1] 1^{mm} Wasserhöhe $= \frac{773}{314} \cdot 1$ Fuss Lufthöhe $= 2 \cdot 46$ F. L.

der Ineffectivität so vieler Ventilationsanordnungen gesucht werden; die einströmende frische Luft wird in höherem oder geringerem Grade direct abgesaugt ohne sich im Raume zu verbreiten, und wenn man nur eine Einströmungs- und eine Absauge-Oeffnung hat, lässt sich die Ventilation nicht ohne Erzeugung lästigen Zugs so stark forciren, dass dieser Uebelstand compensirt wird. Man ist dann darauf angewiesen, den Mängeln der künstlichen Ventilation mittels der natürlichen abzuhelfen, aber auch dies lässt sich nicht immer ohne Beschwerden durchführen. Diese Fragen, deren Lösung eine weit grössere Menge experimentelle Untersuchungen als die bisher äusserst sparsam vorliegenden erfordert, hat nicht nur für die allgemeine Hygiene, sondern auch speciell für die Spitalhygiene eine hervortretende Bedeutung, indem es durch eine energische und rationell angeordnete Ventilation und eine zweckmässige bauliche Anordnung möglich wird, die Krankensäle kleiner im Verhältniss zu der Patientenzahl zu machen und in der Weise Ersparnisse zu erreichen, welche anderen Zweigen der Hygiene zu Gute kommen können.

Trotz der reichlichen Lufterneuerung zeigte es sich indessen, dass die Ventilation bei unseren Versuchen ganz unhinlänglich war. Wie bekannt, gilt es als allgemeine Regel, dass es hinlänglich sei, in Räume, welche nicht stets von kranken Menschen bewohnt sind, und in welchen keine besondere Entwickelung von unreinen luftförmigen Producten stattfindet, 60 ^{cbm} frische Luft pro Stunde und pro Person einzuführen. Bei den meisten der oben referirten Versuche ist diese Grenze weit überschritten worden, und doch hat die Zusammensetzung der Luft weitaus nicht den Forderungen der Hygiene entsprochen. Beim Versuch *C* war z. B. die Lufterneuerung 64 ^{cbm} pro Stunde und Person, und nichtsdestoweniger war die Kohlensäuremenge 0·86, 0·94 und 1·03 pro Mille resp. an der Decke, mitten im Zimmer und am Fussboden, während ja die Kohlensäuremenge nach den hygienischen Regeln 0.7 p. m. nicht übersteigen darf. Im Versuche I stieg die Lufterneuerung sogar bis 80 ^{cbm} pro Stunde und Person, einer 4·8 maligen Erneuerung in der Stunde entsprechend, und doch ging die Kohlensäuremenge bis auf 0·78 p. m. an der Decke und 0·86 p. m. mitten im Zimmer hinauf. Diese Beobachtungen zeigen sogleich, welchen Irrungen man ausgesetzt ist, wenn man die Berechnungen direct auf die praktischen Verhältnisse überführen will, indem diese verschiedene Momente darbieten können, welche die Resultate viel weniger günstig machen, als es die Berechnungen erwarten liessen.

Bei den Bestimmungen des Luftdrucks fanden wir, wie es auch zu erwarten war, einen verhältnissmässig grossen Unterdruck im Versuchszimmer. Nur bei den Versuchen am 30. Januar zeigte sich der Luftdruck im Versuchszimmer grösser als der in freier Luft im Centralhofe.

Der Grund hierzu ist einleuchtend. An dem genannten Tage wehte nämlich ein starker Wind mit einer Geschwindigkeit von 14 ^{m} in der Sekunde gegen die Facade an der Gartenseite, und der Luftdruck musste deshalb an der Facade gegen den Centralhof bedeutend niedriger werden. Und dass er sogar hier unter den des Versuchzimmers herabsinken konnte, war dadurch bedingt, dass bei diesem Versuche gar keine Luftabsaugung im Zimmer stattfand. Durch den Frischluftcanal strömte nur soviel Luft herein, dass die durch die Heizung bedingte Druckverminderung bis zu 1 ^{mm} Wasserhöhe unter den für die freie Luft an der Gartenseite gefundenen Werth reducirt wurde.

Bei allen den Versuchen, bei welchen die Luftabsaugung im Gang war, war dagegen der Luftdruck im Versuchszimmer kleiner als der in freier Luft an den beiden Seiten des Gebäudes. In welchem Grade dieser Unterdruck von dem Winde bedingt ist, zeigt sich sogleich bei einer näheren Betrachtung der Resultate. Bei allen den Versuchen dieser Art *(A, B, C, D, G, H)*, bei welchen der Wind gegen die Facade an die Gartenseite wehte, war der Oberdruck hier grösser als in dem Centralhof; am 6. Februar dagegen, da der Wind die entgegengesetzte Richtung hatte, war der Oberdruck am grössten im Centralhofe. Umgekehrt zeigte sich der Oberdruck an der Gartenseite am grössten, je mehr senkrecht auf die Facade die Windrichtung war. Der grösste Oberdruck wurde beim Versuche G am 5. Februar gefunden, da die Windrichtung SSW. war, während dagegen die Geschwindigkeit des Windes nicht mehr als 4 ^{m} in der Secunde war, gegen resp. 7 und 9 ^{m} in der Secunde am 28. und 29. Januar. an welchen Tagen die Richtung des Windes mehr schräg gegen die Facade war.

Was beim ersten Blick auf die Resultate der Kohlensäurebestimmungen sogleich in die Augen fällt, ist die bedeutende Unregelmässigkeit in der Vertheilung der Kohlensäure in der Atmosphäre des Versuchszimmers. Ganz wie bei meinen früheren Ventilationsversuchen fand ich diesmal grosse Variationen in dieser Beziehung. Bald ist die Kohlensäuremenge am grössten in den unteren Luftschichten, bald an der Decke und bald endlich mitten im Zimmer. Im Allgemeinen geht man von der Voraussetzung aus, dass die Kohlensäuremenge dicht unter der Decke am grössten sei, indem die Kohlensäure, mag sie von der Exspirationsluft der Bewohner oder von den Verbrennungsproducten der Beleuchtungsapparate herrühren, mit einer verhältnissmässig hohen Temperatur in die Atmosphäre des Raumes austritt und dem zu Folge Tendenz hat, in die Höhe zu steigen. Hierzu soll indessen bemerkt werden, dass auch die warme Luft, welche rings um den Ofen oder von einer Wärmeluftöffnung emporsteigt, und welche rationeller Weise, wenigstens

zum grössten Theil, die dem Raume zugeführte frische Luft einschliessen soll, Tendenz hat, sich über die Decke zu breiten und hier also eine etwas reinere Schicht zu bilden. Und fügt man hierzu, dass die Ausbreitung der Kohlensäure in der Atmosphäre des Raumes in hohem Grade von den Luftströmungen, von der Stellung der Kohlensäurequellen zu der Absaugeöffnung u. s. w. abhängig ist, so ist es leicht einzusehen, dass wir es hier mit stark variirenden Verhältnissen zu thun haben.

Betrachten wir demnächst die vorletzte horizontale Colonne in der Tab. I, so sehen wir, dass bei 6 von den 8 Versuchen, bei welchen überhaupt Luft abgesaugt wurde, eine grössere Menge Kohlensäure aus dem Versuchszimmer abgesaugt worden ist als die, welche während der Versuchszeit in dem Zimmer producirt ist und mit der einströmenden Luft zugeführt sein kann, sofern deren Kohlensäuregehalt derselbe war, als der der freien Luft. Nur bei den zwei letzten Versuchen dieser Art (*I* und *K*) war die abgesaugte Kohlensäuremenge etwas geringer als die Summe der zwei letztgenannten Posten. Fragt es sich nun, ob dieser Ueberschuss von Kohlensäure in der abgesaugten Luft sich nicht durch eine Verminderung des Kohlensäuregehaltes der Zimmerluft erklären lässt, so muss diese Frage bestimmt verneint werden. Wie früher gesagt, mussten wir die Thüre unmittelbar vor den Versuchen mehrmals öffnen, um die Apparate zu den Bestimmungen der Kohlensäure einbringen zu können. Freilich war die Thüre jedes Mal nur einen Augenblick geöffnet, aber der Unterdruck im Zimmer war so bedeutend, dass eine so reichliche Menge Frischluft von dem Corridor hereinströmte, dass der Kohlensäuregehalt der Zimmerluft temporär herabgesetzt wurde. (Wie gross diese Lufteinströmung war, wurde durch Beobachtungen ausserhalb der Versuchszeiten constatirt. Wenn die Thüre offen stand, strömte die Luft durch die Absaugeöffnung mit einer Geschwindigkeit von 6·59 ^{m} in der Secunde am 5. Februar und 6·65 ^{m} in der Secunde am 29. Januar, was einer Lufteinströmung von resp. 430 und 433 ^{cbm} pro Stunde und einer 9 maligen Lufterneuerung pro Stunde entspricht.) Die Lufterneuerung ist also etwas grösser in der Zeit unmittelbar vor den Versuchen als in der Versuchszeit gewesen, und der Kohlensäuregehalt der Zimmerluft musste also steigen während der Versuche.

Dies wird auch durch eine genauere Betrachtung der Versuchsresultate vollständig bestätigt. Wenn wir nämlich aus der Menge der bei jedem Versuche das Zimmer durchströmenden Luft, deren Kohlensäuregehalt gleich dem der Aussenluft gesetzt wird, und aus der Kohlensäureproduction im Zimmer berechnen, wie gross der Kohlensäuregehalt der Zimmerluft gewesen wäre, sofern die Kohlensäureabsaugung mit der Kohlensäurezufuhr

Schritt gehalten hätte, und damit den in der Mitte des Zimmers wirklich gefundenen Kohlensäuregehalt, der am nächsten als ein Ausdruck für den durchschnittlichen Kohlensäuregehalt der Zimmerluft zu betrachten ist, vergleicht, bekommt man folgende Resultate:

Tabelle II.

Versuch.	*A*	*B*	*C*	*D*	*E*	*F*	*G*	*H*	*I*	*K*
Der berechnete CO_2-Gehalt in Volum pro mille	0·73	0·73	0·63	0·63	1·53	1·53	0·69	0·69	0·60	0·61
Der mitten im Zimmer gefundene CO_2-Gehalt in Volum pro mille	1·33	1·01	0·94	0·95	1·07	1·25	1.02	0·99	0·86	0·76

Es geht aus dieser Zusammenstellung hervor, dass die „berechnete“ Kohlensäuremenge in der Atmosphäre des Zimmers nicht nur für die zwei, an demselben Tage ausgeführten Versuche mit fast mathematischer Genauigkeit übereinstimmt, sondern auch überhaupt nur verhältnissmässig kleine Variationen darbietet, welches theilweise dadurch mehr hervortretend geworden ist, dass die Kohlensäuremenge der äusseren Luft an dem Tage, da die Luftabsaugung von dem Versuchszimmer am grössten war, etwas grösser als an den übrigen Tagen gefunden wurde. Aber es erhellt ferner aus dieser Vergleichung, dass bei allen den Versuchen, bei welchen überhaupt die Luftabsaugung in Gange war, der berechnete Kohlensäuregehalt viel kleiner als der mitten im Zimmer gefundene wirkliche Kohlensäuregehalt war, was also beweist, dass der Kohlensäuregehalt während der Versuche zugenommen hat, und besonders charakteristisch ist es, dass der Ueberschuss, den der wirkliche Kohlensäuregehalt über den berechneten darbietet, nicht nur sehr variirend ist, sondern zudem bei den zwei Versuchen (*A* und *G*), bei welchen die grösste Kohlensäuremenge abgesaugt wurde, am grössten war. Am kleinsten war er umgekehrt bei den zwei Versuchen (*I* und *K*), bei welchen eine geringere Kohlensäuremenge als die Summe der im Versuchszimmer producirten und der in einem der durchgeströmten Luftmenge entsprechenden Quantum Aussenluft enthaltenen Kohlensäuremenge abgesaugt wurde. Es ist also einleuchtend, dass bei allen diesen Versuchen eine gewisse, bei den einzelnen Versuchen variirende und weder von dem Stoffwechsel der Observatoren, noch von der einströmenden frischen Luft herrührende Menge Kohlensäure der Atmosphäre des Zimmers zugeführt ist.

Tabelle III.

Der CO_2-Gehalt an den verschiedenen Stellen im Zimmer, indem der CO_2-Gehalt im Absaugecanal = 1 gesetzt ist.

Versuch	*A*	*B*	*C*	*D*	*G*	*H*	*I*	*K*
Beim Boden im Zimmer (e_1)	1·00	0·78	1·18	0·99	—	—	—	—
Mitten „ „ (e_2)	0·81	1·19	1·08	1·23	0·90	1·15	1·48	1·38
An der Decke „ „ (e_3)	—	0·91	0·99	1·01	0·96	1·02	1·34	1·24

Tabelle IV.

Das Verhältniss zwischen der Zunahme des CO_2-Gehaltes (über den CO_2-Gehalt der Aussenluft hinaus) an den angegebenen Stellen und der im Absaugecanal gefundenen, indem diese letztgenannte = 1 gesetzt ist.[1]

Versuch	*A*	*B*	*C*	*D*	*E*	*F*	*G*	*H*	*I*	*K*
Beim Boden im Zimmer	0	÷ 0·8	÷ 0·8	÷ 0·7	÷ 0·7	÷ 0·4	0	—0·1	÷ 0·5	+0·2
(e_1)	1·00	0·63	1·29	0·98	—	—	—	—	—	—
Mitten im Zimmer	+1·4	+2·4	+1·0	+1·6	+1·4	÷ 0·1	+1·3	+1·2	+0·5	+1·0
(e_2)	0·76	1·31	1·13	1·40	—	—	0·86	1·25	2·22	2·05
An der Decke im Zimmer		+4·0	+2·9	+4·0	+3·6	+4·0	+2·5	+3·0	+2·3	+1·5
(e_3)	—	0·85	0·98	1·02	—	—	0·94	1·04	1·87	1·65

Tabelle V.

Der Unterschied zwischen dem CO_2-Gehalt im Absaugecanal und dem an den übrigen Observationsstellen gefundenen.

Versuch	*A*	*B*	*C*	*D*	*G*	*H*	*I*	*K*
Beim Boden im Zimmer (e_1)	—	÷ 0·19	+0·16	÷ 0·01	—	—	—	—
Mitten „ „ (e_2)	÷ 0·32	+0·16	+0·07	+0·18	÷ 0·11	+0·13	+0·28	+0·21
An der Decke „ „ (e_3)	—	÷ 0·08	÷ 0·01	+0·01	÷ 0·05	+0·02	+0·20	+0·13

Die besprochenen zwei Momente haben sich dann auch in Bezug auf das Verhältniss zwischen dem Kohlensäuregehalt der abgesaugten Luft und dem der Zimmerluft an den verschiedenen Observationsstellen geltend gemacht, was bei einer näheren Betrachtung der drei vorstehenden Tabellen leicht ersehen wird. Die Tab. V und III geben resp. den absoluten und den relativen Unterschied an, während die Tab. IV die relative Zunahme

[1] Die mit den Plus- und Minuszeichen versehenen Ziffern der Tabelle IV bezeichnen die Temperaturdifferenz zwischen der Observationsstelle und dem Absaugecanal.

des Kohlensäuregehaltes über den der Aussenluft hinaus angiebt, indem die Zunahme in dem Absaugecanal = 1 gesetzt ist.

Da die Absaugung von Kohlensäure nicht mit der Production und Einströmung Schritt gehalten hat, bekommen wir in den Tabellen III und IV durchgehend Werthe, welche grösser als 1 sind, und in der Tab. V durchgehend positive Werthe, aber die Verhältnisse sind keineswegs so constant, als es erwartet werden musste, sofern die Zufuhr von Kohlensäure zu der Atmosphäre des Zimmers einigermassen gleichartig wäre und ausschliesslich von dem Stoffwechsel der Observatoren und von der einströmenden frischen Luft herrührte. Dass die Absaugung der von den Observatoren producirten Kohlensäure unvollständig werden musste, war nach dem Platz der Absaugeöffnung zu erwarten. Die bei der Aspiration entwickelte Kohlensäure steigt der höheren Temperatur der Exspirationsluft zu Folge sogleich in die Höhe, und ihre herabgehende Bewegung findet längs der kalten Wände, besonders der Aussenwände statt. Man wird daher, wie ich durch meine früheren Ventilationsversuche dargethan habe, die vollständigste Absaugung der Kohlensäure erreichen, wenn man die Entfernung der unreinen Luft vom Zimmer durch oben offene Canäle am Fusse der kalten Wände geschehen lässt. In unserem Versuchszimmer war dagegen nur eine einzelne Absaugeöffnung, und diese war dicht an der Ecke gegen den Corridor, dessen Temperatur fast ebenso hoch als die des Zimmers war, angebracht. Die herabgehende Bewegung der Kohlensäure wird dann zum wesentlichsten Theil längs der Frontalmauer gegen den Garten stattgefunden haben, und in die tiefere Luftschicht dicht über dem Boden angelangt, ist sie nicht nur gegen die Absaugeöffnung, sondern auch gegen den Dampfofen aspirirt worden, und theilweise ist sie also mit dem emporsteigenden Luftstrom rings um den Ofen wieder in die Höhe geführt worden. Wenn nun nichtsdestoweniger der Kohlensäuregehalt der abgesaugten Luft bei zwei Versuchen nicht nur grösser als der berechnete Kohlensäuregehalt, sondern auch grösser als der wirklich gefundene Kohlensäuregehalt mitten im Zimmer ist, liefert dies noch einen Beweis dafür, dass eine besondere Zufuhr von Kohlensäure neben der von den Observatoren und der einströmenden frischen Luft herrührenden stattgefunden hat.

Woher nun diese besondere Zufuhr stammt, ist nicht zweifelhaft. Die kleine Menge Luft, die durch die genau schliessende Thüre von dem Corridor eingedrungen sein kann, kann keine Bedeutung in dieser Beziehung gehabt haben, da die Luft hier fast ebenso rein war als im Freien. Durch die Decke und die Wände kann auch keine unreine Luft eingedrungen sein, da sie durch Oelfarbenanstrich impermeabel gemacht waren. Die Einströmung der unreinen Luft kann nur durch den undichten

Fussboden stattgefunden haben, indem die in den Zwischendeckenraum eindringende frische Luft die unreinen luftförmigen Emanationen von dem Zwischendeckenmaterial und die eventuell von den unten belegenen Zimmern eingeströmte Kohlensäure mit sich in die Atmosphäre des Zimmers eingeführt hat. Indem nun die unreine Luft durch den Boden eindringt, wird sie zum wesentlichen Theil in dem gegen die Absaugeöffnung gehenden Luftstrom aufgenommen, und es lässt sich in der Weise erklären, wie man bei zwei Versuchen einen grösseren Kohlensäuregehalt in der abgesaugten Luft als in der Luft im Zimmer finden konnte.

Es folgt nun von selbst, was ja auch deutlich genug aus den Versuchsresultaten hervorgeht, dass diese Quelle zur Verunreinigung der Atmosphäre des Zimmers sehr unregelmässig fliessen muss, indem die Ansammlung von Kohlensäure im Zwischendeckenraum von vielen verschiedenen Verhältnissen bedingt ist. Es ist daher auch nicht zu erwarten, dass die Einströmung von Kohlensäure in einem constanten Verhältnisse zu dem Unterdruck im Zimmer stehen sollte, aber auf der anderen Seite geht es aus dem in der Tab. I mitgetheilten Versuchsresultaten deutlich hervor, dass die Grösse des Unterdrucks auf die Intensität der Einströmung einen dominirenden Einfluss hat. Bei den Versuchen *A*, *B*, *C*, *D*, *G* und *H*, bei welchen (s. Tab. I) der Unterdruck im Verhältniss zu dem Luftdruck an der Gartenseite am grössten war, constatirten wir auch die reichlichste Einströmung von Kohlensäure. Sie war bei diesen Versuchen so bedeutend, dass sie, obschon der Kohlensäuregehalt der Atmosphäre des Zimmers während der Versuchsperiode stieg, doch die Menge der durch die Absaugeöffnung entfernten Kohlensäure über die Summe der im Zimmer producirten und der mit der frischen Luft zugeführten Kohlensäuremenge hinauftreiben konnte.

Bei den Versuchen *I* und *K* dagegen, bei welchen eine geringere Kohlensäuremenge als die im Zimmer producirte und mit der frischen Luft zugeführte abgesaugt wurde, war auch der Unterdruck im Zimmer, besonders im Vergleich mit dem Luftdruck an der Gartenseite, kleiner als bei den oben genannten Versuchen. Die Ursache hierzu war theils, dass der Wind nördlich war, so dass die Frontalmauer an der Leeseite lag, theils, dass der Frischluftcanal bei diesen Versuchen vollständig geöffnet war, so dass eine grössere Luftmenge durch ihn hereinströmte. Der geringeren Saugung zufolge ist also eine geringere Menge Kohlensäure durch den undichten Fussboden in das Zimmer hereingeströmt, und dieses Moment macht sich auch sehr charakteristisch in Betreff auf den Kohlensäuregehalt der abgesaugten Luft geltend. Obschon der Unterschied zwischen dem berechneten und dem mitten im Zimmer wirklich gefundenen Kohlensäuregehalt (s. Tab. II) geringer war als bei den anderen Versuchen,

bei welchen Absaugung von Luft überhaupt stattfand, obschon mit anderen Worten die Vermehrung des Kohlensäuregehalts in der Atmosphäre des Zimmers geringer war, war doch die abgesaugte Kohlensäuremenge viel geringer. Dies zeigt sich nicht nur dadurch, dass der Kohlensäuregehalt der abgesaugten Luft (s. Tab. I) viel geringer (durchschnittlich 0·565 p. m.) war als bei den anderen Versuchen (durchschnittlich 1·02 p. m.), wozu auch die bei den zwei genannten Versuchen stattgefundene Vermehrung der Menge der abgesaugten Luft beigetragen hat, sondern das Verhältniss macht sich auch in sehr charakteristischer Weise in den diesen Versuchen entsprechenden Werthen in den Tab. III, IV und V geltend. In der Tab. III, die ja den relativen Unterschied zwischen dem Kohlensäuregehalt der abgesaugten Luft und dem der Luft an den verschiedenen Observationsstellen im Zimmer angiebt, fanden wir ja die für die zwei genannten Versuche (*I* und *K*) notirten Werthe nicht nur grösser als 1, sonderm auch grösser als alle die den übrigen betreffenden Versuchen entsprechenden Werthe. In der Tab. V, die den absoluten Unterschied angiebt, finden wir die für die zwei Versuche notirten Werthe nicht nur alle positiv, sondern auch grösser als die übrigen Werthe in der Tabelle, und in der Tab. IV endlich, welche die relative Zunahme des Kohlensäuregehalts (über den Kohlensäuregehalt der Aussenluft hinaus), indem die Zunahme in der abgesaugten Luft = 1 gesetzt ist, fanden wir damit übereinstimmende Resultate. Und das alles, ohne dass der Unterschied zwischen der Temperatur in der Absaugeöffnung und der an den verschiedenen Observationsstellen im Zimmer irgend eine Erklärung hierfür abgeben kann. Es ist also die durch den geringeren Unterdruck bedingte Verminderung der Einströmung von Kohlensäure durch den Fussboden, welche eine so grosse Verminderung des Kohlensäuregehalts der abgesaugten Luft bewirkt hat.

Wie gross nun die Einströmung von Kohlensäure durch den undichten Fussboden bei den einzelnen Versuchen gewesen ist, wird aus der Tab. VI ersehen, in welcher ich aus dem Unterschied zwischen dem „berechneten" und dem mitten im Zimmer wirklich gefundenen Kohlensäuregehalt den absoluten Werth für die Vermehrung der Kohlensäuremenge im Zimmer während jedes einzelnen Versuchs berechnet, und dazu den Unterschied zwischen der abgesaugten und der theils im Zimmer producirten, theils mit der frischen Luft zugeführten Kohlensäuremenge addirt habe.

Tabelle VI.

Versuch	*A*	*B*	*C*	*D*	*G*	*H*	*I*	*K*
Die durch den Fussbod. eingeströmte Kohlensäuremenge in Litern pro Stunde angegeben	166	31	61	44	94	44	8	÷ 6

Es zeigt sich also, dass während bei den ersten 6 Versuchen eine mehr oder weniger reichliche Kohlensäuremenge durch den Boden hereingeströmt ist, ist beim Versuch *I* die Menge bis zu 8 herabgegangen, und beim Versuch *K* bekamen wir sogar einen negativen Werth. Dieses letztgenannte Resultat ist wahrscheinlich einem geringen Observationsfehler zuzuschreiben. Doch muss ausserdem bemerkt werden, dass die Werthe für den „berechneten" Kohlensäuregehalt wahrscheinlich durchgehend ein wenig zu gross sind.

Es wäre nun leicht, aus den vorliegenden Daten die Minimalwerthe für den Kohlensäuregehalt, der während der einzelnen Versuche durch den Fussboden eingeströmten Luftmenge auszurechnen, und es würde auch aus einer solchen Berechnung hervorgehen, welche bedeutende Quelle zur Verunreinigung der Atmosphäre des Zimmers diese Einströmung factisch repräsentirt.

Wir kommen nun endlich zu den zwei Versuchen (*E* und *F*), bei welchen keine Luftabsaugung stattfand. Wie es aus der Tab. II ersehen wird, zeichnen sich diese Versuche von den übrigen dadurch aus, dass der „berechnete" Kohlensäuregehalt grösser war, als der mitten im Zimmer gefundene. Dieses Resultat lässt sich leicht erklären. Der Luftdruck im Zimmer war nur 1 ^{mm} Wasserhöhe niedriger als der an der Facade gegen den Garten und sogar grösser als der an der entgegengesetzten Facade. Es hat sich also keine Saugung, welche die Kohlensäure durch den undichten Fussboden hereinziehen könnte, entwickelt. Auf der anderen Seite ist eine geringe Menge Kohlensäure durch die unvermeidlichen Ritzen im Fenster und Thür entfernt, und eine gewisse Menge ist auch durch den Frischluftkanal abgeführt worden. Es wehte nämlich an dem betreffenden Tag (29. Januar) ein starker Wind aus WNW mit einer Geschwindigkeit von 14 ^{m} in der Secunde. Der Luftdruck im Versuchszimmer musste daher während und zwischen den einzelnen starken Windstössen recht bedeutend variiren. Die Flüssigkeiten im Differential-Manometer gingen beim Anfange und beim Aufhören der Windstösse stark auf und nieder, und das Flügelsystem des im Frischluftcanale angebrachten Anemometer drehte sich bald vorwärts, bald rückwärts. Dementsprechend fanden wir dann auch, dass der Kohlensäuregehalt im Frischluftcanal, der bei den übrigen Versuchen dem der Aussenluft gleich war, bei diesen zwei Versuchen bis zu resp. 0·57 und 0·80 p. m. hinaufging. Die Luft hat also in dem Frischluftcanal vorwärts und rückwärts gewallt, und eine geringe Menge Kohlensäure ist nach diesem Wege abgeführt worden. Sehr charakteristisch ist es auch, dass der Kohlensäuregehalt der Binnenluft bei diesen Versuchen, bei welchen die Lufterneuerung zu einem Minimum reducirt war, nicht wesentlich grösser oder sogar

kleiner war als bei den übrigen Versuchen, bei welchen das Zimmer während der Versuchszeit von einer reichlichen Luftmenge durchgeströmt wurde, was einen weiteren Beweis dafür liefert, dass die Einströmung von Kohlensäure durch den undichten Fussboden einen wesentlichen Einfluss auf die Zusammensetzung der Atmosphäre des Raumes hat. Uebrigens wurden selbstfolglich die besprochenen zwei Versuche nur comparationis causa ausgeführt.

Es geht also aus den Resultaten der ganzen Versuchsreihe hervor, dass die benutzte Ventilationsanordnung, bei welcher die „natürliche" Ventilation durch das Fenster und die Thür so weit als möglich sistirt war, während die Lufteinströmung durch den Frischluftcanal entweder vollständig sistirt oder doch viel geringer als die Luftabsaugung war, nicht im Stande gewesen ist, das Gleichgewicht zwischen der im Zimmer producirten und mit der eingeströmten Luft zugeführten Kohlensäuremenge auf der einen Seite und der mit der abgesaugten Luft entfernten Kohlensäuremenge auf der anderen Seite zu halten, und dies obschon die das Zimmer durchströmende Luftmenge bei den meisten Versuchen verhältnissmässig gross gewesen ist. Am grössten ist das Missverhältniss bei den Versuchen, bei welchen ein bedeutender Unterdruck im Zimmer die Einsaugung einer mehr oder weniger reichlichen Menge Kohlensäure durch den undichten Fussboden bewirkt hat; hier ist der Kohlensäuregehalt der Binnenluft weit über die in einem Krankenzimmer erlaubte Grenze emporgestiegen. Es ist also einleuchtend, dass man nicht berechtigt ist, den Ventilationseffect nach der in einem gewissen Zeitraume durchgeströmten Luftmenge zu beurtheilen; die Hauptsache ist, dass die eintretende Luft sich so vollständig als möglich im Raume ausbreitet, so dass sie in der grösstmöglichen Ausdehnung den Bewohnern zu Gute kommt und ihre luftförmigen Emanationen durch den Absaugecanal entfernt. Aber dies erreicht man, wie ich früher dargethan habe, am besten durch eine andere Anordnung sowohl der Zufuhr der frischen Luft, als der Ableitung der unreinen. Die Einströmung von Kohlensäure von unten her hindert man am besten durch die Anwendung von impermeablen Fussböden oder wenigstens von einem reinen und desinficirenden Zwischendeckenmaterial, aber jedenfalls ist es sehr wichtig, dass der Unterdruck in dem ventilirten Raume, der eine Einsaugung von den im Zwischendeckenraume angesammelten luftförmigen Emanationen bewirken könnte, so klein als möglich wird.

[Aus der hygienisch-chemischen Untersuchungsstation des X. Armeecorps zu Hannover.]

Ueber die Nothwendigkeit und die beste Art der Sputumdesinfection bei Lungentuberculose.

Von

Dr. **Martin Kirchner,**
Stabsarzt.

Die Nothwendigkeit der unschädlichen Vernichtung tuberculöser Sputa wird jetzt wohl von keiner Seite mehr bestritten; sie muss als um so dringender erscheinen, als nach neueren Untersuchungen die Haltbarkeit der Tuberkelbacillen noch grösser zu sein scheint, als man bislang annahm. Fand sie doch A. K. Stone[1] in getrockneten Sputis noch nach 3 Jahren in lebensfähigem und virulentem Zustande.

Auch bei anderweitigen Sputis, so bei Pneumonie, Influenza u. s. w. dürfte die sichere Desinfection derselben im Interesse der Seuchenprophylaxe dringend geboten sein, wie auch R. Pfeiffer[2] bei Besprechung des Influenzabacillus mit Recht betont.

Statt der Spuckgläser empfiehlt Stone für wohlhabendere Leute Speigefässe von Papier, die heutzutage sehr widerstandsfähig hergestellt werden und täglich zusammen mit dem Sputum verbrannt werden sollen. Für öffentliche Krankenhäuser ist diese Methode entschieden zu kostspielig, ganz abgesehen davon, dass derartige Speigefässe den für den Kliniker sehr fühlbaren Fehler der Undurchsichtigkeit haben. Der weitere Vorschlag Stone's, in der Armenpraxis Speigefässe aus Zeitungspapier zu improvisiren, ist meines Erachtens nicht discutabel, da er zu Unsauberkeit führt und Uebertragungen eher begünstigt als verhindert.

---

[1] Why the Sputa of tuberculous patients should be destroyed. *The americ. journ. of the med. sciences.* March 1891. (S. *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. X. S. 106.)

[2] R. Pfeiffer, Vorläufige Mittheilungen über die Erreger der Influenza. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1892. S. 28.

W. Prausnitz[1] empfiehlt die Holzwolle als Füllmaterial für Spucknäpfe, welche das Sputum aufsaugt und den Vorzug grosser Billigkeit besitzt (50 Kilo kosten 8 M., eine Speiglasfüllung etwa $^1/_5$ Pf.). Die Verbandstofffabrik Gebr. Stiefenhofer in München-Sendling liefert sie gleich fertig in der Form, wie sie zur Füllung der Spuckgläser nöthig ist, und feuersicher imprägnirt. Die Desinfection soll in der Weise erfolgen, dass „der ganze Ballen nach erfolgter Benutzung in den Herd geworfen und verbrannt wird." Diese Art der Beseitigung des Sputums ist gewiss sehr praktisch, — aber dass es dabei sicher zu vermeiden sein sollte, dass nicht auch Sputum an die Wand und auf den Boden des Glases gelangt, scheint doch recht zweifelhaft. Und wenn dies der Fall — und das ist doch gewiss die Regel —, wie soll das Glas dann desinficirt werden? Prausnitz selbst empfiehlt hierfür den von mir angegebenen Apparat.

Vom Standpunkte des Klinikers aus ist übrigens auch gegen die Holzwolle als Füllmaterial dasselbe einzuwenden wie gegen die Speigefässe aus Papier, sie beeinträchtigt die Betrachtung und Untersuchung des Sputums.

Nach diesen Ausführungen kann ich auch heute nur die Desinfection der Speigläser in strömendem Wasserdampf als die einzig sichere und daher hygienisch zulässige bezeichnen. Dass der von mir empfohlene billige und einfach zu bedienende Apparat[2] anscheinend nicht die Beachtung gefunden hat, welche er nach meinen fortgesetzt günstigen Erfahrungen verdient, liegt vielleicht an dem nicht unbeträchtlichen Bruch von Speigläsern, welchen dieses Verfahren verursacht, und durch welchen dasselbe auf die Dauer etwas kostspielig wird. Jedoch lässt sich derselbe, wie ich durch Monate hindurch fortgesetzte Versuche gefunden habe, durch zweckmässige Auswahl der Speigläser und vorsichtige Ausführung der Desinfection auf ein sehr geringes Maass herunterdrücken.

In den Königl. Garnisonlazarethen zu Münster und Würzburg, wo Versuche mit dem von mir angegebenen Apparat angestellt worden sind, ist nach den mir gewordenen Mittheilungen der Glasverlust sehr erheblich gewesen. In Münster sprangen bei sechs Versuchen von 30 Gläsern 7 = 23·3 Procent derselben, während bei vier weiteren Versuchen, bei denen die Gläser zu $^3/_4$ mit Wasser gefüllt und auf einer Asbestplatte in den Apparat eingesetzt wurden, allerdings von 20 Gläsern keines zersprang.

Die von mir angestellten Versuche zeigen, wie gesagt, erstens, dass man durch zweckmässige Auswahl der Form der Gläser den Glasverlust erheblich herunterdrücken kann.

[1] *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 48.

[2] *Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde.* 1891. Bd. IX. S. 5.

Durch gütige Vermittelung des Königl. Sanitätsamtes des X. Armee-Corps war ich in der Lage, die im Garnisonlazareth zu Münster und die im Charité-Krankenhause zu Berlin gebräuchlichen mit den hiesigen Speigläsern vergleichen zu können.

Die hier gebräuchlichen haben eine Höhe von 12, einen oberen Durchmesser von 11 und einen grössten Durchmesser von 11·5 ^{cm}, sind farblos, ohne Blasen, schön geschweift und haben einen Boden, der nur wenig dicker ist als die Seitenwandungen. Die Gläser aus Münster dagegen haben eine Höhe von 13, einen oberen Durchmesser von 10, einen grössten Durchmesser von 11·5 ^{cm}, die Farbe ist grünlich, die Schweifung plump, der Boden stark verdickt. Diese Gläser sind also offenbar minderwerthig und erklären das ungünstige Bruchverhältniss (23·3 Procent) zur Genüge. Auch die Gläser aus der Charité stehen den hier gebräuchlichen nach; sie haben einen stark verdickten Rand, einen auffallend dicken Boden, der obere Durchmesser beträgt 12, der untere 11, die Höhe 15·5 ^{cm}, die Farbe ist weissgrau.

Auf der mir unterstellten Tuberculosen-Abtheilung wurden in meinem Apparat in der Zeit vom 2. bis 24. März d. J. 241 Charitégläser desinficirt, von denen 13 = 5·39 Procent zersprangen. In der Zeit vom 27. October v. J. bis 1. März d. J. wurden 950 der hier gebräuchlichen Speigläser auf gleiche Weise desinficirt; von ihnen zersprangen 45 = 4·74 Procent.

Dies zeigt zur Genüge, dass der Glasverlust beim Desinficiren durch die Wahl eines entsprechend geformten und aus einem möglichst guten Glasflusse hergestellten Speiglases wesentlich verringert werden kann. Ob es möglich ist, für den Preis von 15 Pfennigen — so viel kosten die im hiesigen Lazareth üblichen Speigläser beim Massenbezuge pro Stück — ein noch besseres Glas herzustellen, entzieht sich meiner Beurtheilung.

Ich habe aber weiter zu zeigen versucht, dass der Glasverlust noch abhängt von der Ausführung der Desinfection. Zu diesem Zwecke wurden von den hiesigen Gläsern:

1. Zweimal je 10 mit etwas Sputum und 400 ^{ccm} Wasser von 14° C. gefüllte Gläser in den Apparat vor Erhitzen desselben (bei 14° C.) gesetzt, mit ihm zusammen erhitzt und von dem Augenblicke ab, wo der Dampf strömte, und das Thermometer 100° C. zeigte, $^1/_2$ Stunde lang darin belassen. Von diesen 20 Gläsern sprangen 2 = 10 Procent.

2. Zweimal wurden je 10 mit Sputum theilweise gefüllte Gläser in dem Augenblicke, als der Dampf strömte, in den Apparat gesetzt und $^1/_2$ Stunde in demselben belassen. Von diesen 20 Gläsern sprang 1 = 5 Procent.

3. Viermal wurden je 10 mit etwas Sputum und 400 ccm Wasser von 40° C. gefüllte Gläser in dem Augenblicke, als der Dampf strömte, in den Apparat gesetzt und $^1/_2$ Stunde darin belassen. Von diesen 40 Gläsern sprangen 2 = 5 Procent.

4. Viermal wurden je zehn mit etwas Sputum gefüllte Gläser in den Appararat vor Erhitzen desselben (bei 14° C.) gesetzt, mit ihm zusammen erhitzt und von dem Augenblicke ab, wo der Dampf strömte, und das Thermometer 100° C. zeigte, $^1/_2$ Stunde lang darin belassen. Von diesen 40 Gläsern sprangen 4 = 2·5 Procent.

Somit liess sich durch zweckmässige Art der Desinfection der Glasverlust, der auf der Station unter den Händen der Lazarethgehülfen 4·74 Procent betrug, im Laboratorium auf 2·5 Procent herabdrücken. Bei den Charitégläsern sah ich sogar bei entsprechenden Versuchen im Laboratorium von 40 desinficirten kein einziges springen. Dies liegt zum grossen Theile daran, dass die Gehülfen entweder die Gläser kalt in den heissen Apparat hineinstellen oder noch heiss aus demselben an die Luft bringen. Beides ist zu vermeiden.

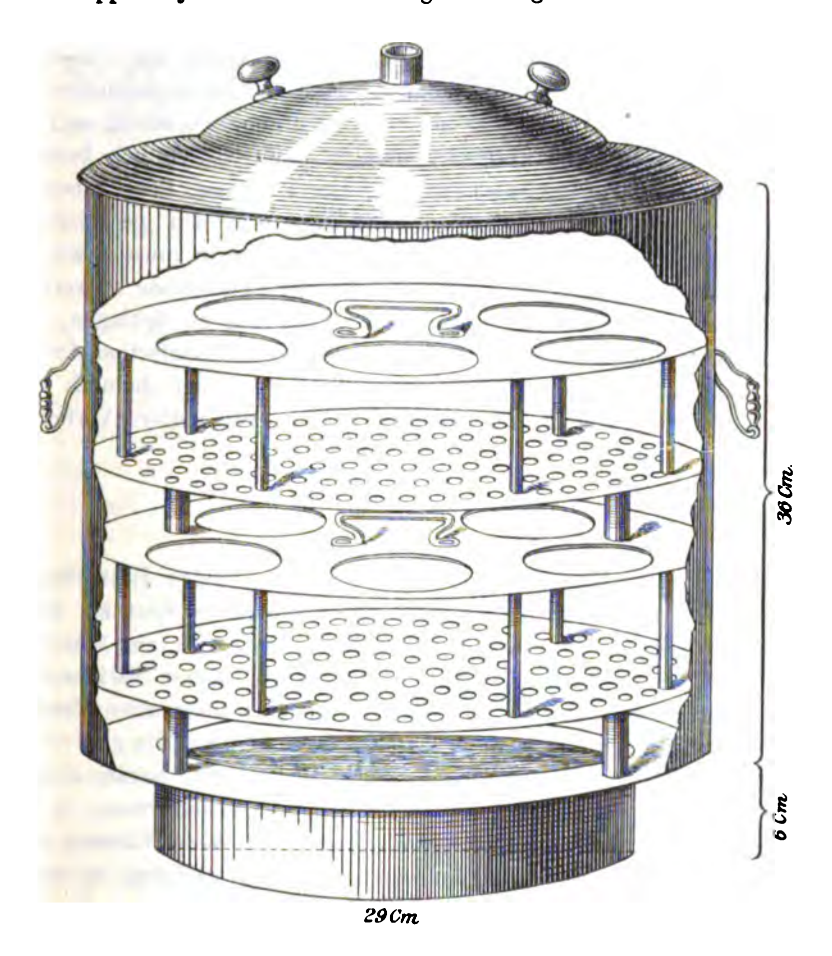
Als zweckmässigste Methode ist also zu empfehlen, die Gläser kalt in den noch nicht erhitzten Apparat zu bringen und erst mit ihm zusammen zu erhitzen, sie $^1/_2$ Stunde vom Augenblick des Strömens des Dampfes ab darin zu lassen, dann den Deckel zu lüften, die Gläser jedoch erst herauszunehmen, wenn sie bereits etwas abgekühlt sind. Dadurch wird allerdings die Zeit, welche das Desinfectionsverfahren beansprucht, etwas verlängert. Aber bei einiger Uebung der Leute fällt das nicht in's Gewicht.

Müssen mehr als zehn Gläser desinficirt werden, so dürfen, da der Apparat nur zehn gleichzeitig aufnehmen kann, beim zweiten Gange die Gläser nicht kalt in den heissen Apparat gebracht werden, sondern es empfiehlt sich, sie etwa zur Hälfte mit warmem Wasser (von ca. 40° C.) zu füllen.

Dass die Tuberkelbacillen durch diese Art der Desinfection mit Sicherheit getödtet werden, habe ich durch mehrfache Impfversuche an Meerschweinchen zur Genüge festgestellt, auch war das nach den Versuchen von Schill und Fischer ja von vornherein anzunehmen.

Die Beschaffenheit des Apparates, welcher vom Klempnermeister Schulze in Hannover für 25 Mark geliefert wird, geht aus der Zeichnung zur Genüge hervor. Der nach dem Muster des Soxleth'schen Milchkochers aus starkem Weissblech gebaute Kessel ist 42 cm hoch, hat einen Durchmesser von 40·3 cm und ein in jedes Heerdloch passendes Bodenstück von 6 cm Höhe und 29 cm Durchmesser. Er besitzt zwei Einsätze

von 18·4 cm Höhe und 39 cm Durchmesser, deren jeder aus zwei parallel über einander vermittelst sechs Säulen befestigten Blechscheiben besteht und auf drei 4·8 cm langen hohlen Füssen steht. Die untere Scheibe hat zahlreiche Löcher für den Durchtritt des Dampfes, die obere fünf kreisförmige Ausschnitte von 12·6 cm Durchmesser für die Speigläser, so dass also im Apparat jedes Mal 10 Gläser gleichzeitig sterilisirt werden können.



Der Boden wird am zweckmässigsten aus Kupfer hergestellt. Der Deckel hat zwei Knöpfe zur Handhabe und einen Tubus für das Thermometer.

Der Apparat wird auf einem gewöhnlichen Kochherd erhitzt, und sind dazu täglich 8·5, also im Laufe eines Jahres etwa 3100 kg Kohlen erforderlich, eine Ausgabe, die im Vergleich zu der Wichtigkeit ihres Zweckes nicht in Betracht kommen kann.

Auch wenn wir den Glasverlust wirklich zu 5 Proc. der desinficirten Gläser annehmen — ich habe gezeigt, dass er bei geeignetem Verfahren erheblich geringer ist —, so würden, wenn durchschnittlich täglich zwölf Gläser desinficirt würden, in einem dem hiesigen Lazareth an Grösse gleichkommenden Krankenhause (240 Betten) jährlich etwa 220 Gläser springen, was einer Ausgabe von 33 Mark entspräche.

Wenn wir uns erinnern, wie viele Krankenwärter und Krankenpflegerinnen erfahrungsgemäss in ihrem Berufe Opfer der Tuberculose werden; wenn ich nachweisen konnte, dass die Lazarethgehülfen und Krankenwärter der Armee mehr als zwei- bis dreimal so häufig an Tuberculose erkranken als die übrigen Soldaten; wenn wir endlich bedenken, dass durch die Tuberculinbehandlung die Prognose der Tuberculose wenigstens in den Anfangsstadien allerdings erheblich gebessert, im Ganzen aber noch immer eine recht traurige ist, dann müssen wir jedes Mittel, welches geeignet ist, die Verbreitung der Tuberculose zu verhüten, mit Freuden begrüssen. Es wäre in der That sehr zu beklagen, wenn die als einzig zweckmässiges Verfahren anerkannte Desinfection des Sputums vermittelst strömenden Wasserdampfes wegen der dadurch verursachten, immerhin doch nur geringen Kosten eine weitere Verbreitung nicht finden sollte.

Zum Schluss kann ich mir nicht versagen, einige Beobachtungen mitzutheilen, welche die Infectiosität des tuberculösen Sputums auf das grellste beleuchten. Ein junges Mädchen verletzte sich am Mittelfinger mit dem Scherben eines Speiglases, in dem ein höchst bacillenreiches phthisisches Sputum sich befand, und bekam eine tuberculöse Tendinitis mit Tuberculose der Cubital- und Axillardrüsen (Tscherning).[1] — Eine Krankenwärterin, welche phthisische Patienten pflegte, bekam atonische Geschwüre an den Fingern und Anschwellung der Axillardrüsen, in denen Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden (Holst).[2] — Eine Wärterin bekam ein tuberculöses Geschwür des rechten Augenlides, nachdem sie an dem Tage, an welchem sie einen Phthisiker abgewaschen, sich eine Aknepustel am Auge abgekratzt hatte (v. Eiselsberg).[3] — Eine 26 jährige Frau, die ihren an Phthisis gestorbenen Mann während der letzten sechs Monate seines Lebens gepflegt hatte, bekam zwei Monate nach seinem Tode tu-

[1] *Fortschritte der Medicin.* 1885. S. 65.
[2] *The Lancet.* 1886. 16. October.
[3] *Wiener medicinische Wochenschrift.* 1887. Nr. 53.

berculöse Geschwüre an den Fingern und eine Spitzeninfiltration (Merklen).[1] — Weitere Infectionen von Wäscherinnen nach dem Reinigen der Wäsche von Phthisikern berichten Steinthal,[2] v. Lesser[3] u. A. Der Auswurf der Schwindsüchtigen ist die Hauptquelle der Ansteckung mit Tuberculose, seine unschädliche Beseitigung daher eine der wichtigsten Forderungen der Hygiene.

---

[1] *Revue des sciences méd.* 1888. Nr. 52.
[2] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1888. Nr. 10.
[3] *Ebenda.* 1888. Nr. 29.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Nachtrag zur Arbeit:
„Ueber Immunität und Giftfestigung"
von Brieger, Kitasato und Wassermann.[1]

Von

Prof. Dr. **Brieger** und Dr. **Wassermann.**

Im Anschluss an unsere Arbeit müssen wir nachtragen, dass durch eine Verwechselung in den Protokollen bei dem dort citirten Hammel Irrthümer untergelaufen sind, welche sich auf Gewicht, Versuchsdatum und Prüfung der erzielten Immunität beziehen.

Diese Verwechselung geschah dadurch, dass zu gleicher Zeit dieser Hammel in der Thierarzneischule und ein anderer Hammel im Institut für Infectionskrankheiten nach unserer Methode von Hrn. Dr. Kitasato, welcher gegenwärtig auf der Heimreise nach Japan begriffen ist, immunisirt wurden. Nicht der Hammel in der Thierarzneischule, sondern das im Institut für Infectionskrankheiten befindliche Thier erwies sich bei der Einführung eines Tetanussporenhaltigen Splitters als immun und sein Blutserum zeigte beträchtliche immunisirende Eigenschaften.

Dadurch verliert der in unserer Arbeit erwähnte Versuch mit dem Hammel seine Beweiskraft.

Trotzdem halten wir die Behauptung aufrecht, dass unsere Immunisirungsmethode gegen Tetanus auch bei grösseren Thieren ganz sicher wirkt. Das beweist der Versuch mit dem Hammel in dem Institut für Infectionskrankheiten, der dann intercurrent, wie von Hrn. Prof. Schütz in der hiesigen Thierarzneischule gütigst festgestellt wurde, an Milzbrand zu Grunde ging.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XII. S. 137.

Ausserdem beweist die jüngste Publication von Brieger und Ehrlich,[1] dass durch diese Methode selbst eine Ziege, welche Thiere erfahrungsgemäss gerade gegen Tetanus äusserst empfindlich sind, und noch dazu ein solches Thier in trächtigem Zustande, so hochgradig gegen Tetanus immunisirt wurde, dass es einen Tag nach dem Wurfe, am 37. Tage nach dem Beginn der Vorbehandlung eine Milch lieferte, die einen Immunitätswerth von mindestens 1600 besass.

---

[1] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 18.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Heilversuche an Tetanuskranken Thieren.

Von

Dr. S. Kitasato.

In einer früheren Arbeit hatte ich in Gemeinschaft mit Behring[1] zuerst Mittheilung gemacht über die Heilungsresultate an Tetanuskranken Mäusen, die ich mittels Serums von künstlich gegen diese Affection immunisirten Kaninchen erzielt hatte. Damals konnte ich indessen in Folge des beschränkten Materials nur wenige Versuche anstellen und ich habe mich daher seitdem unablässig weiter mit dieser wichtigen Frage beschäftigt.

Da mir bei allen diesen Untersuchungen als das Endziel ständig die Nutzbarmachung dieses specifischen Heilmittels für die menschliche Therapie vorschwebte, so versuchte ich zunächst, auf den Rath des Hrn. Geheimrath Koch hin, die Thiere, welche der Behandlung unterworfen werden sollten, unter die möglichst gleichen Bedingungen zu setzen, wie sie beim Tetanuskranken Menschen gegeben sind. Bei meiner früheren Versuchsanordnung war das nicht der Fall. Ich verwendete damals zum Hervorrufen des Tetanus bei Thieren höchstvirulente, d. h. höchstgiftige Bouillonculturen. Der Tetanus trat bei der Injection von 0·001 ^{ccm} einer solchen Bouilloncultur sehr rasch ein und schon 24 Stunden nach der Impfung gingen die Mäuse an Tetanus zu Grunde. Ein Incubationsstadium fehlte hierbei fast gänzlich, die Thiere starben nicht in Folge der Einimpfung von reinen Tetanusbacillen, sondern an dem gleichzeitig mit incorporirten in den Culturen bereits präformirten Gifte. Es handelt sich also in diesem Falle von vornherein nicht um Infection, sondern um Intoxication. Beim Menschen dagegen ist das gerade Gegentheil der Fall.

---

[1] Behring und Kitasato, Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität. *Deutsche medicin. Wochenschrift.* 1890. Nr. 49.

Bei allen Fällen von Tetanus am Menschen, die ich genauer untersuchen konnte, war es mir möglich, einen mit Tetanussporen beladenen Fremdkörper, gewöhnlich einen Holzsplitter, in einem Körpertheile nachzuweisen. Diese Fremdkörper waren lange Zeit, oft wochenlang, wie die Anamnese ergab, vor dem Ausbruch der ersten tetanischen Symptome bei dem betreffenden Individuum durch eine Verletzung eingedrungen. Die Incubation ist also hier eine sehr ausgesprochene. Dies ist auch nicht wunderbar und steht mit meinen Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit des Tetanusgiftes und der Tetanusbacillen völlig im Einklang. Die letzteren sterben unter dem Einflusse der Luft und des Lichtes sehr rasch ab und nur die Sporen vermögen zu widerstehen. Der Mensch acquirirt den Tetanus also stets durch Sporen; diese an einem Fremdkörper haftend unter die Haut eingebracht, keimen aus und produciren dann ihr gefährliches die Krankheit bedingendes Gift. Bis das erreicht ist, dauert die Incubation an. Beim Menschen handelt es sich also in diesem Falle um eine reine Infection.

Aus diesen Erwägungen rief ich bei meinen Thieren den Tetanus nicht mehr durch gifthaltige Bouillon- oder Agarcultur hervor, sondern ich benutzte zu diesem Behufe Tetanussporen tragende Holzsplitter, wie bereits aus meiner gemeinschaftlich mit Brieger und Wassermann vor kurzem veröffentlichten Arbeit zu ersehen ist. Wie dort angegeben, wurden die Tetanussporen haltigen Bouillonculturen eine Stunde lang im Wasserbad, welches vorher auf 80° C. erwärmt war, erhitzt und dann die Holzsplitter darin getränkt. Gift und Bacillen wurden so vernichtet und es blieben nach dem Trocknen nur die Tetanussporen an den Holzstückchen lebend zurück.

Bringt man einen derartig präparirten Fremdkörper unter die Haut einer Maus, dann dauert das Incubationsstadium, während dessen gar keine Krankheitssymptome vorhanden sind, mindestens 24 Stunden. Erst nach dieser Zeit sind die Sporen ausgekeimt, und es beginnen die ersten tetanischen Erscheinungen, die dann nach ca. 60 Stunden den Tod des Thieres an Tetanus herbeiführen, also ganz analog den beim Menschen vorhandenen Bedingungen.

Im Folgenden werde ich nunmehr die Resultate meiner Heilversuche gegen Tetanus anführen. Der Tetanus wurde bei allen Thieren durch subcutane Einführung der oben beschriebenen Holzsplitter hervorgerufen. Das zur Heilung verwendete Serum stammte von einem Pferde, welches Herr Behring gegen Tetanus künstlich immunisirt hatte. 0·001 ^{ccm} von diesem Serum intraperitoneal einer Maus 15 Stunden nach der Infection bezugsweise Intoxication injicirt, schützte diese, während die Controlmäuse innerhalb 24 Stunden zu Grunde gingen.

Versuch I.

Es wurde 12 Mäusen je ein ganz kleiner Tetanussporen haltiger Holzsplitter (ca. 2 mm lang und $^1/_2$ mm gross) subcutan an der Schwanzwurzel eingeführt. Nach 24 Stunden waren die sämmtlichen Thiere noch ganz munter. 35 Stunden später wurden bei allen die hinteren Extremitäten mässig tetanisch, während das Allgemeinbefinden noch ganz gut war.

Nach 48 Stunden, wo bereits deutliche tetanische Erscheinungen vorhanden waren, bekamen die zehn Mäuse je 1·0 ccm Serum des oben erwähnten Pferdes in die Bauchhöhle eingespritzt, während zwei übrige als Controlthiere ohne Behandlung gelassen wurden.

Am nächsten Tage nach der Behandlung hatten die Symptome zugenommen. Es wurde jeder Maus zum zweiten Male wiederum je 1·0 ccm Serum injicirt.

Die beiden Controlmäuse sind 55 Stunden nach der Infection an Tetanus zu Grunde gegangen.

Fünf von den zehn Mäusen, welche zweimal behandelt worden waren, starben trotzdem nach 80 Stunden an Tetanus.

Bei den übrigen fünf Mäusen waren die Symptome 24 Stunden nach der zweiten Seruminjection unverändert. Es wurde die dritte Serumeinspritzung ausgeführt (wiederum je 1·0 ccm Serum).

Von da ab erholten sich die Thiere allmählich, deshalb wurde die Behandlung ausgesetzt. Die Hinterbeine blieben aber wochenlang ausgestreckt, erst nach anderthalb Monaten bekamen sie ihre richtige Stellung und die Mäuse sind vollkommen gesund geworden.

Versuch II.

Zwölf Mäuse wurden mit Holzsplitter genau ebenso geimpft wie bei den Mäusen des Versuchs I. Hier ist aber die Serumbehandlung schon 24 Stunden nach der Infection angefangen worden, und zwar bekamen die zehn Mäuse je 1·0 ccm Serum 3 Tage hintereinander, also im Ganzen 3 ccm jede Maus eingespritzt. Die tetanischen Symptome traten trotzdem 48 Stunden nach der Infection ein, sie verliefen aber viel leichter wie bei Versuch I.

Eine Maus von den zehn behandelten ist am dritten Tage an Peritonitis gestorben. Die beiden Controlmäuse starben $2^1/_2$ Tage nach der Infection an typischem Tetanus.

Die übrigen neun behandelten Thierchen sind nach anderthalb Monaten völlig gesund geworden.

Versuch III.

Zwölf Mäuse bekamen wie die Mäuse bei Versuch I und II Holzsplitter eingeimpft. Zehn davon wurden 12 Stunden nach der Impfung in Behandlung genommen; sie bekamen je 1·0 ccm Serum, und wurden zwei folgende Tage hintereinander jedes Mal mit je 1·0 ccm eingespritzt, im Ganzen also jeder Maus 3 ccm Serum.

Die sämmtlichen behandelten Mäuse wurden nach 48 Stunden mässig tetanisch, die Erscheinungen verliefen aber sehr leicht. Die beiden zur Controle gestellten Mäuse gingen bereits nach 50 Stunden an Tetanus zu Grunde.

Die zehn in Behandlung genommenen Thiere sind nach einem Monate wieder vollständig gesund geworden.

Versuch IV.

Um die Minimaldosis des Serums zu bestimmen, die nöthig ist zur Rettung des Thieres, habe ich noch folgendes Experiment angestellt.

Sechzehn Mäuse wurden 24 Stunden nach der Infection mit Serum in absteigenden Dosen von 0·8 bis 0·1 ccm injicirt und zwar wurden bei jeder Dosis je zwei Mäuse zum Versuch herangezogen, so dass also die beiden Mäuse Nr. I 0·8 ccm Serum, Mäuse Nr. II 0·7 ccm Serum u. s. f. bis Mäuse Nr. VIII 0·1 ccm Serum erhielten. Diese verschiedenen Dosen erhielten die Thiere an den nächsten drei Tagen. Alle Mäuse, die unter 0·4 ccm Serum pro die erhalten hatten, (im Ganzen also 1·2 ccm) sind an Tetanus gestorben. Die Minimaldosis für die erfolgreiche Behandlung von Mäusen 24 Stunden nach der Infection berechnet sich also von diesem Serum auf 0·4 ccm pro die, im Ganzen also 1·2 ccm, während von demselben Serum 0·001 ccm einer gesunden Maus injicirt, diese bereits nach 15 Stunden gegen eine nachfolgende Infection schützt.

Ferner habe ich noch den Versuch gemacht, fünf Mäuse mit Tetanussplitter zu inficiren und gleichzeitig mit Serum zu behandeln. Ich verwendete bei diesem Experimente viel weniger Serum; diese Mäuse erhielten nur eine einmalige Dosis von je 0·1 ccm Serum. Trotzdem zeigte sich bei keiner einzigen irgend ein tetanisches Symptom, während die Controlthiere ausnahmslos nach zwei Tagen an Tetanus eingingen. Je früher nach der Infection die Behandlung eintritt, desto weniger Serum ist erforderlich.

Man ersieht aus den obigen Resultaten, welch' erheblich grössere Mengen Serums zur Heilung im Vergleich zum Schutze nöthig sind.

Versuche an Meerschweinchen.

Folgenden 12 Meerschweinchen wurden Holzsplitter (ca. 1 cm lang und 2 mm dick) subcutan am Rücken unter die Haut gebracht und nach 24 Stunden, wo bereits bei allen tetanische Symptome eingetreten waren, wurden zehn davon in Behandlung genommen und zwar mit verschiedenen Dosen des Serums.

Nr. I	(Körpergew.	380 grm)	bekam	10 ccm	Serum	eingespritzt,
Nr. II	„	400 „	„	10 „	„	„
Nr. III	„	375 „	„	8 „	„	„
Nr. IV	„	350 „	„	8 „	„	„
Nr. V	„	355 „	„	5 „	„	„
Nr. VI	„	390 „	„	5 „	„	„
Nr. VII	„	360 „	„	4 „	„	„
Nr. VIII	„	400 „	„	4 „	„	„
Nr. IX	„	340 „	„	2 „	„	„

Nr. X	(Körpergew.	370 ^{grm})	bekam 2 ^{ccm} Serum eingespritzt,
Nr. XI	„	400 „	beide zur Controle.
Nr. XII	„	385 „	

Diese verschiedenen Dosen erhielten die Thiere an drei aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Meerschweinchen von Nr. I bis Nr. VII erholten sich allmählich und schliesslich nach 5 bis 6 Wochen sind sie wieder gesund geworden. Bei den Thieren von Nr. VIII bis Nr. X verschlimmerten sich die Symptome trotz energischer Behandlung und sie gingen nach 5 bis 8 Tagen zu Grunde. Die beiden Controlthiere (Nr. XI und XII) starben am dritten Tage nach der Infection an Tetanus.

Folgende fünf Meerschweinchen wurden ebenso wie die obigen mit Splitter geimpft, aber *gleichzeitig* mit Serum eingespritzt und zwar bekamen:

Nr. I	(Körpergew.	390 ^{grm})	2·0 ^{ccm} Serum,
Nr. II	„	400 „	1·5 „ „
Nr. III	„	370 „	1·0 „ „
Nr. IV	„	340 „	0·5 „ „
Nr. V	„	356 „	0·25 „ „
Nr. VI	„	348 „	beide zur Controle.
Nr. VII	„	415 „	

Bei den sämmtlichen behandelten Thieren traten während der nächsten Tage keine Tetanussymptome ein, und sie sind selbst nach drei Wochen ganz munter geblieben, während die beiden Controlthiere schon nach drei Tagen an Tetanus zu Grunde gingen.

Ferner wurden folgende vier Meerschweinchen mit Serum vorbehandelt:

Nr. I	(Körpergew.	405 ^{grm})	1·0 ^{ccm} Serum,
Nr. II	„	385 „	0·5 „ „
Nr. III	„	392 „	0·25 „ „
Nr. IV	„	386 „	0·1 „ „
Nr. V	„	360 „	zur Controle.

Nach 15 Stunden wurden alle mit Splitter inficirt. Die sämmtlichen Meerschweinchen waren selbst nach drei Wochen vollständig gesund, ausgenommen das Controlthier, welches nach 50 Stunden an typischem Tetanus einging.

Die Resultate bei Meerschweinchen stimmen also mit denen bei Mäusen vollkommen überein.

Ueber die Art der pathogenen Wirkung des Typhusbacillus auf Thiere und über die Verleihung des Impfschutzes gegen dieselbe.

Von

Dr. Johannes Petruschky,
Assistenten am Institut für Infectionskrankheiten.

Untersuchungen über pathogene Wirkungen des Typhusbacillus auf Thiere sind bereits von vielen Autoren angestellt worden.

Gaffky,[1] welcher zuerst Thierversuche mit Reinculturen des Typhusbacillus machte, stellte fest, dass eine Infection durch kleine Mengen des Typhusbacillus weder bei den gewöhnlichen Versuchsthieren noch auch bei Affen erzeugt werden kann; da er offenbar stets nur mit kleinen Mengen von Typhusbacillen operirte, konnte er überhaupt keine thierpathogenen Wirkungen des Typhusbacillus beobachten. Dagegen vermochten diejenigen Beobachter, welche grössere Mengen von Typhusbacillen verwandten, fast durchgängig krankmachende und todbringende Wirkungen der Typhusbacillen auf alle verwendeten Versuchsthiere wahrzunehmen, und zwar namentlich bei intraperitonealer, aber auch bei subcutaner, stomachaler und intestinaler Einverleibung des Bacillen-Materials.

Solche Beobachtungen, zum Theil ziemlich umfassender Natur, sind veröffentlicht worden von E. Fränkel und Simmonds,[2] Seitz,[3]

---

[1] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. II.

[2] E. Fränkel und Simmonds, Zur Aetiologie des Abdominaltyphus. *Centralblatt für klinische Medicin.* 1885. Nr. 34/35. 1886. Nr. 39. — Dieselben, Weitere Untersuchungen über die Aetiologie des Abdominaltyphus. *Diese Zeitschrift.* 1887. Bd. II. S. 138.

[3] Seitz, *Bacteriologische Studien zur Typhusätiologie.* München 1886.

A. Fränkel,[1] Sirotinin,[2] Beumer und Peiper,[3] Chantemesse und Widal,[4] Baumgarten und Wolffowicz,[5] Ali Cohen,[6] Cygnaeus,[7] Belfanti.[8]

Durch die Deutung der Versuchsergebnisse aber zieht sich bis auf den heutigen Tag ein principieller Gegensatz. Die einen Beobachter, so zuerst Fränkel und Simmonds, deuteten die erhaltene thierpathogene Wirkung der Typhusbacillen als eigentliche Infection und nahmen eine Vermehrung der Typhusbacillen im Thierkörper an, da sie aus allen Organen der Versuchsthiere den Typhusbacillus rein cultiviren konnten.

Die anderen, so namentlich Beumer und Peiper, fassen die Wirkungen der Typhusbacillen als reine Intoxication auf und bestreiten jede Vermehrung der Bacillen im Thierkörper. Fränkel und Simmonds näherten sich nach erneuten Untersuchungen dieser Auffassung, indem sie Sirotinin Recht gaben, der auf Grund seiner unter Flügge's Leitung angestellten Versuche „keine erhebliche" Vermehrung der Typhusbacillen im Thierkörper annimmt.

Baumgarten nnd Wolffowicz[5] sowie Ali Cohen[6] erhielten wiederum lediglich negative Ergebnisse bei ihren Infections-Versuchen und konnten auch toxische Wirkungen des Typhusbacillus „nicht constant" beobachten, während in den letzten Jahren Cygnaeus, Belfanti und Chantemesse durch ihre Versuche die Infectiosität des Typhusbacillus für Thiere erwiesen zu haben glauben und das bei Thieren erzeugte Krankheitsbild für ein dem menschlichen Typhus ganz analoges halten.[9]

---

[1] A. Fränkel, Zur Lehre von den pathogenen Eigenschaften des Typhusbacillus. *Centralblatt für klinische Medicin.* 1886. Nr. 10.

[2] W. Sirotinin, Die Uebertragung von Typhusbacillen auf Versuchsthiere. *Diese Zeitschrift.* 1886. Bd. I. S. 465.

[3] Beumer und Peiper, Zur ätiologischen Bedeutung der Typhusbacillen. *Centralblatt für klinische Medicin.* 1886. Nr. 37. — Dieselben, Bacteriologische Studien über die ätiologische Bedeutung der Typhusbacillen. *Diese Zeitschrift.* 1886. Bd. I. S. 489 und 1887. Bd. II. S. 110 u. 382.

[4] Chantemesse und Widal, Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoïde. *Archives de Physiologie norm. et pathol.* 1887. Nr. 2. p. 217. — *Traité de Médicine* (Charcot-Bouchard-Brissaud). Paris 1891. Bd. I.

[5] Ziegler's *Beiträge* u. s. w. 1887. S. 221.

[6] Ali Cohen, *De Typhus-Bacil.* Groningen 1888.

[7] Cygnaeus, Studien über den Typhusbacillus. Ziegler's *Beiträge.* 1890. Bd. VII. S. 377.

[8] Belfanti, L'infezione tifosa. *Rivista gen. di clin. med.* 1890. Nr. 20. p. 486.

[9] Brieger, Kitasato und Wassermann sprechen in ihrer neuesten Arbeit die Wirkung der Typhusbacillen auf Thiere als eine rein toxische an und theilen ihre Methode mit, durch welche sie Schutz gegen diese Giftwirkung verleihen können.

Es ist also ersichtlich, dass die Frage nach der thierpathogenen Wirkung der Typhusbacillen noch keineswegs erledigt ist.

Im Auftrage des Herrn Geheimrath Koch unternahm ich es nun, unter Verzicht auf den Versuch, durch stomachale Verabreichung von Typhusbacillen ein dem menschlichen Typhus ähnliches Krankheitsbild hervorzubringen, die thierpathogenen Wirkungen des Typhusbacillus — seien es nun infectiöse oder toxische —, die sich durch subcutane, resp. intraperitioneale Einverleibung der Bacillen erzeugen lassen, festzustellen.

Die ersten orientirenden Versuche, welche im August vorigen Jahres angestellt wurden, ergaben sehr bald, dass es mit Sicherheit gelingt, Mäuse durch Einspritzung anscheinend kleiner Mengen von Typhusbacillen in die Bauchhöhle — z. B. eines Tropfens (etwa 0·05 ^{ccm}) des trüben Condensationswassers einer Reincultur auf schräger Agarfläche — innerhalb 24 Stunden zu tödten. Bei subcutaner Einverleibung wirkt dieselbe Dosis nicht tödtlich, dagegen gelingt es, kleine Mäuse (ca. 5 bis 7 ^{grm} Gewicht) durch subcutane Einbringung einer Platinöse des von schräger Agarfläche entnommenen Bacillenmaterials sicher in 24 Stunden zu tödten. Bei mittelgrossen Mäusen (12 bis 15 ^{grm}) gelingt dies schon seltener, bei ausgewachsenen Mäusen nie. Die nicht verendenden Thiere werden in kurzer Zeit gegen die Einverleibung einer sonst sicher tödtlichen Dosis (von der Bauchhöhle aus) widerstandsfähig. Bei denjenigen Thieren, welche eine subcutane Einführung grösserer Mengen von Typhusbacillen überstehen, tritt in der Regel eine mehr oder weniger ausgedehnte Hautnekrose an der Applicationsstelle ein.

Durch Steigerung der Menge des eingespritzten Bacillenmaterials im Verhältniss zum Gewicht der Thiere gelingt es schliesslich auch, ausgewachsene Mäuse bei intraperitonealer Injection sicher zu tödten. Die Typhusbacillen zeigten sich in jedem Falle im Blut des verendeten Thieres, aus dem sie sich in Reincultur wiedergewinnen liessen. Im hängenden Tropfen aus Serum der Bauch- oder Brusthöhle zeigte sich stets eine Anzahl beweglicher Typhusbacillen neben einer grösseren Anzahl solcher, die ihre Beweglichkeit eingebüsst zu haben schienen. Es war nun zunächst die Frage zu beantworten, ob es sich hier um eine eigentliche Infectionskrankheit oder nur um eine Giftwirkung der Typhusbacillen handle.

I. Ueber die Ursache der thierpathogenen Wirkung der Typhusbacillen.

Die Beobachtung, dass die den Thieren einverleibten Typhusbacillen sich stets im Blut der Thiere mikroskopisch und culturell als lebend nachweisen lassen, legte zunächst den Gedanken nahe, dass es sich um eine wirkliche Blutinfection handle, die nur deshalb nicht mit kleinsten Mengen der Typhusbacillen zu erzielen sei, weil die „Virulenz“ der in unseren Culturen-Sammlungen fortgezüchteten Typhusbacillen keine hinreichende sei. Es wurde daher auch mit solchen Typhusbacillen-Culturen experimentirt, welche bei der Obduction einiger Typhusfälle im Institut für Infectionskrankheiten frisch aus der Leiche gewonnen waren. Von diesen waren zwar geringere Mengen zur Tödtung der Thiere hinreichend, doch waren die quantitativen Unterschiede, wie später tabellarisch gezeigt werden wird, nicht sehr erheblich. Es waren also in jedem Falle viele Tausende von Typhusbacillen erforderlich, um durch Einspritzung derselben in die Bauchhöhle eine Maus zu tödten. Eine eigentliche „Infection“ von Mäusen durch wenige Typhusbacillen ist auch mit den giftigeren Culturen nie möglich gewesen.

Um grössere Thiere (z. B. Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen) zu Tode zu bringen, waren noch erheblich grössere Mengen erforderlich als bei Mäusen. Schon diese quantitativen Beziehungen zwischen der Grösse der Thiere und der tödtlichen Dosis wiesen deutlich darauf hin, dass es sich um eine Infection in dem Sinne, wie z. B. der Milzbrand es ist, nicht handeln könne. Die genauere Untersuchung der Organe der gefallenen Thiere und die Uebertragungsversuche auf andere Thiere geben genaueren Aufschluss hierüber.

Untersucht man nämlich das Blut der gefallenen Thiere unter gewissen Cautelen, so stellt sich heraus, dass die Zahl der wirklich in's Blut gelangenden Typhusbacillen eine sehr geringe ist; nur in der Bauchhöhle finden sie sich natürlich sehr reichlich, wenn sie in dieselbe injicirt worden sind, und auch in die Brusthöhle scheinen sie auf den Lymphwegen in erheblicher Zahl zu gelangen. Nimmt man daher ohne besondere Vorsichtsmassregeln das Herz heraus und vermeidet nicht die Zumischung von Flüssigkeit der Brust- oder gar der Bauchhöhle zum Herzblut, so erscheint in den angefertigten „Blut“-Präparaten die vorhandene Bacillenmenge als eine relativ grosse; noch weit massenhaftere Bacillenmengen zeigen sich in den Ausstrichpräparaten vom Saft der Milz oder Leber, wenn diese ohne Weiteres in der üblichen Weise angefertigt werden. Bringt man dagegen diese Organe zuerst in steriles Wasser und pinselt ihre Oberfläche sorgfältig darin ab, legt erst dann eine

Schnittfläche an und macht nun ein Ausstrichpräparat, so zeigt sich nur eine verschwindend geringe Menge von Bacillen im Präparat.

Aehnlich kann man getreue Präparate des Herzblutes erhalten, wenn man vor dem Herausschneiden des Herzens die zuführenden Gefässe abklemmt und das ganze Herz dann nach der Herausnahme unter sterilem Wasser abpinselt, bevor die Klemme geöffnet wird. Eine gewisse Anzahl von Typhusbacillen gelangt aber doch zweifellos in die Blutbahn, und zwar auch bei denjenigen Mäusen, welche nicht durch intraperitoneale, sondern durch subcutane Einspritzung der Typhusbacillen zu Tode gebracht sind. Bei letzteren ist der mikroskopische Nachweis im Blute indessen schon sehr mühsam; während die Oberflächen der serösen Häute auch hier mit grösseren Mengen von Bacillen besetzt sind; durch Anlegung von Platten- oder Ausstrich-Culturen lassen sich die Typhusbacillen jedoch regelmässig auch im Blute des Herzens, der Leber, der Milz und der Nieren nachweisen, wodurch gleichzeitig die Lebensfähigkeit der betreffenden Bacillen nachgewiesen ist. Auch bei Thieren, welche erst verspätet (innerhalb 3 bis 8 Tagen nach der Injection) zu Grunde gingen, war dieser Nachweis stets möglich; es geht daraus gegenüber der Annahme von Beumer und Peiper, welche ein „schnelles“ Zugrundegehen der Typhusbacillen im Thierkörper behaupten, die relativ grosse Haltbarkeit derselben im Thierkörper hervor. Diese Beobachtungen gelten für Mäuse, Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen.

Was die Injectionsstelle bei den durch subcutane Injection schnell getödteten Mäusen anlangt, so zeigt sich an derselben niemals Eiteransammlung; nicht einmal eine Vermehrung der Feuchtigkeit oder sonstige Erscheinungen entzündlicher Reaction sind daselbst zu beobachten; das injicirte Bacillenmaterial scheint also zum weitaus grössten Theile glatt in die Saftbahnen aufgenommen zu werden. In Ausstrichpräparaten von Gewebsstücken der Injectionsstelle finden sich natürlich noch zahlreiche Typhusbacillen, die an Ort und Stelle liegen geblieben sind, ohne zunächst einen erheblichen Reiz ausgeübt zu haben. Bleiben die subcutan injicirten Thiere jedoch längere Zeit am Leben, so tritt, wie schon erwähnt, eine locale trockene Hautnekrose ein.

Eine andere Frage ist die, ob die Typhusbacillen im Körper der Mäuse sich vermehren und etwa durch Toxinbildung im Körper tödtlich wirken (ähnlich wie dies beispielsweise beim Tetanus der Fall ist). Schon nach den vorstehend wiedergegebenen Beobachtungen ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass eine progressive Vermehrung der Typhusbacillen aus wenigen Exemplaren im Körper der Maus stattfindet. Durch die genauere Untersuchung der Organe verendeter Mäuse in Schnitten und durch Uebertragungsversuche von Thier zu Thier wird, wie wir sehen werden,

diese Annahme vollkommen bestätigt. Doch sprechen manche Erscheinungen für eine begrenzte Vermehrung der eingeführten Typhusbacillen. Um hierfür den Nachweis zu führen, ist jedoch eine genaue Dosirung des einzuverleibenden Typhusbacillen-Materials erforderlich; ich will daher zunächst das Verfahren angeben, nach welchem die Dosirung vorgenommen wurde.

Aehnlich wie bei Pfeiffer's Cholerauntersuchungen[1] wurden auch hier eintägige Culturen auf schräger Agarfläche als Ausgangsmaterial benutzt. Von denselben stellte ich anfänglich eine Aufschwemmung einer ganzen Cultur mit etwa 10 bis 15 ^{ccm} sterilen Wassers her. Da man nun das Gewicht des darauf befindlichen Bacillenmaterials mit 20 bis 30 ^{mg}, je nach der Grösse der Fläche, veranschlagen kann, so enthielten diese Aufschwemmungen etwa 2 ^{mg} im Cubikcentimeter. Späterhin nahm ich auf Veranlassung des Hrn. Geheimrath Koch vor jedem Versuche eine besondere Abwägung des zu verwendenden Materials vor, indem ich eine gewisse Menge (15 bis 20 ^{mg}) des Bacillenmaterials mittels einer Platinöse von der schrägen Agarcultur in den untersten Theil eines sterilen Reagirröhrchens, welches kurz zuvor tarirt war, übertrug und nun die Gewichtszunahme des Röhrchens feststellte. Dass ein Gewichtsverlust durch Wasserverdunstung während der 2 bis 3 Minuten, welche eine sorgfältige Wägung bei einiger Uebung dauert, bei dieser Versuchsanordnung nicht stattfindet, davon habe ich mich wiederholt überzeugt. Die geringe, verdunstende Wassermenge schlägt sich vielmehr als feiner Thau im vorderen Theile des wagerecht liegenden Reagirröhrchens nieder. Bei meinen Versuchen trat sogar dann, wenn ich das beschickte Röhrchen nach der Wägung noch absichtlich 5 bis 10 Minuten auf der Wage liess, zunächst regelmässig eine sehr deutliche Zunahme des Gewichtes ein. Worauf dies beruht — etwa auf hygroskopischen Eigenschaften des Bacillenmaterials — vermag ich nicht sicher zu sagen. Eine Gewichtsabnahme war jedenfalls immer erst nach etwa 40 bis 50 Minuten zu constatiren. Es war also auf diese Weise eine recht genaue Wägung der verwendeten Bacillenmengen möglich. Die Aufschwemmung geschah stets mittels gewöhnlichen Leitungswassers, welches durch Hitze sterilisirt und dann wieder abgekühlt worden war, und zwar wurden bei den Versuchen an Mäusen in der Regel so viel Cubikcentimeter Wasser genommen, als das benutzte Bacillenmaterial Milligramme wog, so dass die Aufschwemmung also eine 0·1 procentige war. Für kleine Mäuse wurde diese noch verdünnt. Für grössere Thiere wurden concentrirtere Aufschwemmungen benutzt. Natürlich müssen die Aufschwemmungen vollkommen homogen sein und keine Klümpchen enthalten, eine Forderung, die beim Typhusbacillus relativ leicht zu erfüllen

[1] *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XI. Hft. 3. S. 373.

ist. Es stellte sich nun heraus, dass bei intraperitonealer Einspritzung die tödtliche Dosis der Instituts-Culturen für Mäuse je nach ihrer Grösse 0·15 bis 0·3 mg, auf das Körpergewicht des Thieres bezogen durchschnittlich 10 bis 15 mg pro Kilo Körpergewicht beträgt. In der Regel liegt die tödtliche Dosis noch niedriger. Aber Dosen, welche unter 7·5 mg pro Kilo liegen, werden von den Mäusen bei Injection in die Bauchhöhle in der Regel vertragen. Nicht selten ereignet es sich jedoch, dass kräftigere Mäuse, namentlich die von Prof. Ehrlich sogenannten „Springer" Dosen von 15, selbst von 20 mg pro Kilo gut vertragen. Tödtet man solche Thiere 48 Stunden nach der Injection, so ist bereits der grösste Theil der Typhusbacillen aus der Bauchhöhle verschwunden, theilweis finden sich Bacillenhäufchen in Leukocyten. Bei subcutaner Einspritzung wirkt erst die 5 bis 6 fache Dosis tödtlich.

Dasselbe Ergebniss zeigte sich bei Ratten, welche eine ihrem Körpergewicht fast genau entsprechend grössere Dosis der Typhusbacillen vertragen als Mäuse. Nur Meerschweinchen sind empfindlicher; bei ihnen liegt die tödtliche Dosis für intraperitoneale Einspritzung zwischen 5 und 10 mg pro Kilo Körpergewicht. Bei Kaninchen habe ich nicht ganz gleichmässige Ergebnisse gewonnen; aber auch bei ihnen ist eine Steigerung der Dosis entsprechend dem Körpergewicht nöthig, um die Thiere sicher in kurzer Zeit zu tödten.

Schon diese Zahlenergebnisse beweisen mit einiger Sicherheit, dass es sich bei der thierpathogenen Wirkung der Typhusbacillen um eine Intoxication, nicht um eine eigentliche Infection handeln muss. Es bleibt nur noch die Frage zu entscheiden, ob lediglich die mit den Typhusbacillen selbst eingeführten Giftstoffe tödtlich wirken, oder ob im Körper der Thiere durch die Typhusbacillen noch unter Vermehrung derselben Giftstoffe erzeugt werden.

Bei Untersuchung von Schnitten der Leber und namentlich der Milz der nach Einführung der Typhusbacillen in die Bauchhöhle verendeten Thiere habe ich niemals im Parenchym der Organe Nester von Typhusbacillen gefunden, welche auf eine Vermehrung derselben innerhalb dieser Organe gedeutet hätten. Dagegen fanden sich stets auf dem serösen Ueberzug der Bauchorgane zahlreiche Typhusbacillen, entweder einzeln, oder häufiger in Gruppen. Ob hier ein Wachsthum stattgefunden hat oder nur die eingespritzten Bacillen der Oberfläche angeklebt sind, lässt sich bei solchen Querschnitten der serösen Bekleidung der Bauchorgane schwer entscheiden. Drückt man dagegen die Oberfläche einer frisch entnommenen Milz auf ein Deckgläschen, oder breitet man Theile des feinen Mesenteriums der Maus auf einen Objectträger aus, und färbt nach dem Trockenwerden mit Methylenblau, so er-

hält man zahlreiche Bilder von Typhusbacillen-Gruppen, die vielfach das Aussehen von kleinen Flächen-Culturen darbieten, welche die Typhusbacillen auf der Oberfläche des Bauchfelles gebildet haben. Noch deutlicher wird die Vermuthung einer gewissen — begrenzten — Vermehrung der Typhusbacillen in der Bauchhöhle durch die Uebertragungsversuche.

Spritzt man einige Zehntel eines Cubikcentimeters der nur von Typhusbacillen besiedelten Flüssigkeit in der Bauchhöhle einer Maus, welche durch die eben tödtliche Dosis von Typhusbacillen getödtet worden ist, einer anderen Maus in die Bauchhöhle, so stirbt dieselbe innerhalb 24 Stunden unter den gleichen Erscheinungen, ohne dass Verunreinigungen im Spiel sind. Es hat hier also offenbar nur ein Theil der der ersten Maus einverleibten Dosis genügt, um eine zweite ebenso sicher zu tödten.

Die Uebertragung gelingt sogar von der ersten Maus auf eine zweite mittels subcutaner Einspritzung, und zwar genügt hierzu als Dosis die Verreibung der Milz der zuerst durch intraperitoneale Einspritzung getödteten Maus in sterilem Wasser. Dass hierbei nur die der Oberfläche anhaftende Menge von Typhusbacillen tödtlich wirkt, nicht die Organsubstanz selbst, habe ich in der Weise festgestellt, dass ich die Milz, resp. ein Stück Leber in 1 ^{ccm} sterilen Wassers sorgfältig abspülte und nun dieses Wasser einerseits, die Verreibung der abgespülten Organstücke in neuem sterilen Wasser andererseits auf Mäuse verimpfte. Es wirkte stets sicher nur das zur Abspülung benutzte Wasser, die Verreibung der Organsubstanz nur ausnahmsweise tödtlich. Zur Illustration will ich folgenden Versuch genau wiedergeben.

Versuch.

Eine Maus, 19 ^{grm} schwer, erhält 0·28 ^{mg} (15 pro Kilo) in sterilem Wasser aufgeschwemmter Typhusbacillen von Agar intraperitoneal injicirt. Dieselbe wird nach 24 Stunden todt gefunden; die Flüssigkeit der vorsichtig zuerst eröffneten Brusthöhle enthält zahlreiche Typhusbacillen; noch zahlreichere die Flüssigkeit der Bauchhöhle.

Die Milz und etwa $^1/_3$ der Leber dieser Maus wird mit sterilen Instrumenten herausgeschnitten und in ein steriles Farbschälchen gelegt. Hierauf wird 1 ^{ccm} sterilen Wassers mittels einer Koch'schen Spritze so in dieses Schälchen gespritzt, dass die Oberfläche der Organstücke gründlich abgespült wird. Die trübe Abspülungsflüssigkeit, welche mikroskopisch zahlreiche, lebhaft bewegliche Typhusbacillen, weisse und rothe Blutkörperchen und einige Fibrin-Gerinnsel enthält, wird zwei Mäusen in folgender Weise eingespritzt:

Maus I, 13·5 ^{grm} schwer, erhält 0·3 ^{ccm} intraperitoneal.
Maus II, 12·5 ^{grm} schwer, erhält 0·5 ^{ccm} subcutan.

Hierauf werden die Organstücke nochmals mit frischem sterilen Wasser abgespült und schliesslich in 1 ^{ccm} sterilen Wassers mittels steriler Pincette zerquetscht. Die so erhaltene Aufschwemmung enthält zahlreiche rothe und

weisse Blutkörper und Gewebszellen der zerquetschten Organe, aber nur sehr spärliche Typhusbacillen. Von derselben wird einer dritten Maus 0·4 ccm intraperitoneal eingespritzt. Nach 24 Stunden werden Maus I und II todt gefunden und enthalten in der Bauchhöhle und im Blute Reinculturen von Typhusbacillen, während die dritte Maus dauernd am Leben bleibt. Die Maus, welche das Ausgangsmaterial lieferte, war mit der Dosis von 15 mg pro Kilo durch Injection in die Bauchhöhle getödtet worden. Von der Oberfläche ihrer Milz und eines Drittheiles ihrer Leber konnten jedoch so viele Typhusbacillen abgespült werden, dass damit zwei neue Mäuse, eine derselben sogar durch subcutane Injection, getödtet werden konnten, eine Wirkung, welche mit den ursprünglich injicirten 0·28 mg Typhusbacillen sicher nicht hätte erzielt werden können.

Aus diesem Versuche, der mit stets gleichem Ergebniss oft wiederholt worden ist, geht mit Sicherheit hervor, dass eine nicht unerhebliche Vermehrung der Typhusbacillen auf der Oberfläche des serösen Ueberzuges der Unterleibsorgane der zuerst injicirten Maus stattgefunden haben muss, während andererseits im Innern der betreffenden Organe keine erheblichen Mengen von Typhusbacillen, auch keine erheblichen Mengen von Typhusgift enthalten gewesen sein können, was mit den mikroskopischen Befunden völlig übereinstimmt.

Das Lebenbleiben der mit der Aufschwemmung der zerquetschten Organe intraperitoneal injicirten Maus beweist auf der anderen Seite, dass eine unbegrenzte Vermehrung der wenigen Typhuskeime, welche in der Aufschwemmung noch enthalten waren, in der Bauchhöhle nicht stattfindet, sondern dass schon eine grössere Menge von Typhusbacillen injicirt werden muss, um eine tödtliche Wirkung hervorzubringen. Es erhellt also hieraus, dass eine begrenzte Vermehrung der in die Bauchhöhle der Maus injicirten Typhusbacillen stattfindet, und zwar, dass dieselben auf der Oberfläche des Bauchfelles wuchern, nicht aber in den Geweben der Organe sich ansiedeln.

Nach Feststellung dieser Thatsachen wird es verständlich erscheinen, dass eine tödtliche Uebertragung der Typhusbacillen von Maus zu Maus durch intraperitoneale Injection der Abspülungsflüssigkeit von Unterleibsorganen möglich ist, während eine Uebertragung durch Injection von Blut oder Gewebssaft nicht möglich ist. Die folgende Versuchsreihe giebt den Beleg hierfür.

Versuch I.

Eine Maus, 23·5 grm schwer, wird durch intraperitoneale Injection von 0·35 mg (15 pro Kilo) Typhusbacillen getödtet. Etwa die Hälfte ihrer Leber wird mit 1 ccm sterilen Wassers in der vorher beschriebenen Weise abgespült; es erhalten von der Abspülungsflüssigkeit:

Maus Ia (15 grm schwer) 0·25 ccm intraperitoneal.
Maus IIa (25 „ „) 0·25 „ „
Maus IIIa (15 „ „) 0·25 „ subcutan.

Maus Ia und IIa werden nach 24 Stunden todt gefunden; Maus IIIa bleibt leben, woraus ersichtlich, dass bei subcutaner Injection auch von der bacillenreichen Abspülungsflüssigkeit erst grössere Mengen tödtlich wirken.

Versuch II.

Die halbe Leber von Maus Ia wird wieder mit 1 ccm sterilen Wassers abgespült und auf's Neue drei Mäusen injicirt, und zwar:

Maus Ib (14 grm schwer) 0·25 ccm intraperitoneal.
Maus IIb (10·5 grm schwer) 0·25 „ „
Maus IIIb (11 grm schwer) 0·25 „ subcutan.

Maus Ib und IIb werden nach 24 Stunden, Maus IIIb nach 48 Stunden todt gefunden (zweite Uebertragung).

Versuch III.

Von Maus Ib wird die halbe Leber in 1 ccm Wasser abgespült, davon injicirt:

Maus Ic (13·5 grm schwer) 0·25 ccm intraperitoneal.
Maus IIc (12·0 „ „) 0·25 „ „

Beide nach 24 Stunden todt (dritte Uebertragung).

Versuch IV.

Die halbe Leber von Maus Ic in 1 ccm Wasser abgespült; von der Flüssigkeit injicirt:

Maus Id (14·5 grm schwer) 0·25 ccm intraperitoneal.
Maus IId (13·0 „ „) 0·1 g „
Maus IIId (13·5 „ „) 0.5 „ subcutan.

Maus Id und IIId nach 24 Stunden, Maus IId nach 48 Stunden todt gefunden (vierte Uebertragung).

Versuch V.

Von Maus Id Abspülung der halben Leber in 1 ccm Wasser. Verimpfung an:

Maus Ie (10·5 grm schwer) 0·25 ccm intraperitoneal.
Maus IIe (11·0 „ „) 0·1 „ „
Maus IIIe (12·0 „ „) 0·3 „ subcutan.

Maus Ie und IIe nach 24 Stunden todt (fünfte Uebertragung).

Parallelversuch:

Die halbe Leber von Maus IIId (durch subcutane Injection getödtet) wird gleichfalls in 1 ccm Wasser abgespült. Die Flüssigkeit enthält wenig zahlreiche Typhusbacillen in Reincultur, wie ein Cultur-Ausstrich auf Agarfläche, Kurtoffelcultur u. s. w. ergiebt. Von derselben injicirt an:

Maus IVe (10·5 grm schwer) 0·25 ccm intraperitoneal.
Maus Ve (11·0 „ „) 0·5 „ subcutan.

Maus Ve bleibt dauernd am Leben; IVe stirbt am fünften Tag nach der Injection; auf den serösen Häuten finden sich wenig zahlreiche, anscheinend degenerirte Typhusbacillen.

Hier war die Vermehrung der Typhusbacillen in der Bauchhöhle offenbar eben hinreichend, um durch Giftwirkung den Tod zu bringen. Die subcutan mit der doppelten Menge injicirte Maus ist am Leben geblieben; es erhellt also hieraus, dass eine subcutane Uebertragung der Typhusbacillen von Maus zu Maus auch unter Verwendung der bacillenreichen Abspülungsflüssigkeit der Bauchorgane mit Typhusmaterial von der Giftigkeit des hier verwendeten nicht möglich ist.

Der Versuch der intraperitonealen Uebertragung wurde noch auf eine weitere Generation fortgesetzt:

Versuch VI.

Von Maus Ie wird die halbe Leber in 1 ^{ccm} sterilen Wassers abgespült, die erhaltene Aufschwemmung wird intraperitoneal injicirt:

Maus If (12·0 ^{grm} schwer) 0·2 ^{ccm}.
Maus IIf (12·0 „ „) 0·1 „

Die beiden Mäuse starben nach 24 Stunden (sechste Uebertragung); auf der Oberfläche ihrer Bauchorgane (Abdruck auf Deckglas untersucht) finden sich sehr zahlreiche Typhusbacillen in Reincultur; durch Züchtung wird die Reinheit und die Identität der Typhusbacillen festgestellt und hiermit die Versuchsreihe abgeschlossen in der Ueberzeugung, dass die Uebertragung sich noch durch eine weit grössere Reihe von Generationen fortsetzen liesse.

Aus allen diesen Versuchen geht also Folgendes hervor:

Der Typhusbacillus ist zwar nicht in dem Sinne thierpathogen, wie z. B. die Bacillen des Milzbrandes oder der Mäusesepticämie, welche bei Uebertragung ganz geringer Mengen auf Thiere im Blut und in allen Geweben derselben unbegrenzt wuchern; dagegen ist es möglich, durch intraperitoneale und auch subcutane Uebertragung bestimmter Mengen von Typhusbacillen Thiere mit Sicherheit krank zu machen und durch Giftwirkung zu tödten. Auch vermögen die Typhusbacillen, in nicht zu geringer Menge eingeführt, auf den serösen Häuten der Baucheingeweide eine nicht ganz unerhebliche Vermehrung zu entfalten, sodass selbst bei Verwendung der Jahre lang künstlich cultivirten Institutsculturen eine Uebertragung der gewucherten Bacillen von Thier zu Thier durch eine Reihe von Generationen möglich ist; dagegen habe ich niemals Wucherungen der Typhusbacillen in den Geweben der Organe gefunden.

Ob die Giftbildung seitens der Typhusbacillen nur im Thierkörper oder auch in den Culturen stattfindet, lässt sich, da die Typhusbacillen im Körper wachsen, nicht sicher sagen. Die gleich nach der Bacilleninjection eintretenden Krankheitserscheinungen sprechen jedoch auch für

Giftbildung in den Culturen, bezw. für die Giftigkeit der Bacillenkörper selbst.

Werfen wir nun einen Rückblick auf die Urtheile, welche diejenigen Autoren, die sich mit der Frage der Thierpathogenität des Typhusbacillus am meisten beschäftigt haben, auf Grund ihrer Versuche gewonnen hatten, so ist es wohl erklärlich, dass zwei ganz entgegengesetzte Meinungen über die Infectiosität des Typhusbacillus sich bilden konnten, von denen keine ganz im Recht sein kann. Fränkel und Simmonds, sowie Chantemesse und Widal ist vor Allem zuzugeben, dass die Typhusbacillen bei den mit grösseren Mengen derselben beschickten Thieren in das Blut übergehen und daher in allen Organen der Thiere nachweisbar sind und sich ziemlich lange darin halten, auch dass eine nicht unerhebliche Vermehrung der Typhusbacillen bei Mäusen wenigstens zweifellos stattfindet. Doch findet diese Vermehrung nur auf der Oberfläche der serösen Häute statt, das Blut dient nur als Träger der Bacillen von einem Körpertheile zum anderen. Andererseits muss im Gegensatz zu den genannten Forschern und in Uebereinstimmung mit Gaffky, Beumer und Peiper, Sirotinin u. s. w. bestritten werden, dass eine eigentliche Infection mit wenigen Typhusbacillen bei Thieren sich überhaupt erzielen lässt; vielmehr üben die Typhusbacillen erst bei Einführung grösserer Mengen eine vorzugsweise toxische Wirkung aus. Die mehr oder weniger erhebliche Vermehrung derselben auf den serösen Häuten bildet nur eine besondere Erscheinung, welche das Verständniss der thierpathogenen Wirkung der Typhusbacillen etwas complicirt. Doch lassen sich, wie wir sahen, durch genaue Dosirung, durch Musterung von Organschnitten und durch Uebertragungsversuche von Thier zu Thier unter gewissen Cautelen die Vorgänge, welche sich nach Einführung von Typhusbacillen in einem relativ empfänglichen Thierkörper, wie der der Maus es ist, abspielen, in ziemlich durchsichtiger Weise klarlegen.

Die toxischen Eigenschaften der Typhusbacillen lassen sich in Agarculturen, in denen man stets die Zellkörper der Bacillen selbst vor sich hat, constant nachweisen; bei Verwendung von Culturen auf flüssigen Nährböden lassen sich die toxischen Eigenschaften nur dann sicher zeigen, wenn man eine hinreichende Menge der in ihnen enthaltenen Bacillen selbst den Thieren einverleibt. — Gewisse Schwankungen in der Grösse der Giftigkeit der Typhusbacillen wurden allerdings beobachtet, und zwar theils bei Typhusculturen von verschiedenem Ursprung, theils bei solchen, die bestimmten Einwirkungen ausgesetzt waren. Diese Alterationen der Giftigkeit und ihre Ursachen sollen im folgenden Abschnitte besprochen werden.

Ueber Stoffwechselproducte von Mikroorganismen.

I. Mittheilung.

Von

Prof. E. von Sommaruga
in Wien.

Als ich vor ungefähr zwei Jahren Gelegenheit hatte, einen längeren Urlaub in Berlin zuzubringen und während dieser Zeit in dem damals unter der Leitung von Geheimrath Koch stehenden hygienischen Institute zu arbeiten, beschäftigte ich mich auch mit der von Löffler[1] kurz zuvor veröffentlichten Methode der Geisselfärbung. In der zweiten unten citirten Abhandlung (S. 632) sagt Löffler, es wäre nicht schwierig, für die eigenthümlichen Beziehungen zwischen Säure- bezw. Alkaliproduction der Bacterien und den für die Geisselfärbung erforderlichen Zusätzen von Alkali bezw. Säure zur Beize eine Erklärung zu geben; nimmt aber von allen Erklärungsversuchen Abstand, weil seine Versuche noch zu wenig umfangreich seien.

Die Beziehungen, um die es sich dabei handelt, sind in erster Linie wohl darin zu suchen, dass Petruschky[2] durch Züchtung von Bacterien in mit Lackmus gefärbter Molke die Bildung von Säure oder Alkali auf titrimetrischem Wege nachgewiesen hatte. Löffler vermied es, direct auszusprechen, dass zur Geisselfärbung eine Neutralisation von producirtem Alkali durch Säurezusatz und umgekehrt erforderlich sei; doch hat es mir den Eindruck gemacht, als ob er solches vermuthete. Kurz, nachdem ich die Schwierigkeiten dieser Färbemethode überwinden gelernt hatte und je mehr ich mich mit dem Gegenstande beschäftigte, drängte sich mir die Frage auf, ob es denn gleichgültig für die Geisselfärbung sei, auf welchem Nährboden die betreffenden Arten von Bacterien gewachsen seien.

[1] *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. VI, S. 209 und Bd. VII, S. 625.

[2] *Ebenda.* Bd. VI, S. 625 u. 657 und Bd. VII, S. 1 u. 49.

Ich habe entsprechend den von Löffler gemachten Angaben stets ganz junge Culturen auf schrägerstarrtem Agar nach 24- bis 48 stündigem Verweilen im Brütschranke benützt und das Verfahren als vollkommen sicher befunden. Seit meinen ersten Versuchen in dieser Richtung habe ich freilich manches an Löffler's ursprünglichem Verfahren geändert, und habe es insbesondere gelernt, Geisselfärbungen auch noch tadellos auszuführen, wenn die Culturen, statt 1 bis 2 Tage alt zu sein, 10, 12 und mehr Tage alt waren; auch ist es mir gelungen, die Geisseln nicht etwa an einem unter 40 bis 50 Individuen sichtbar zu machen, sondern gerade umgekehrt fand ich die sozusagen Geissel-freien Individuen weitaus in der Minderzahl, ja mitunter musste ich nach solchen geradezu suchen.

Ich erwähne diesen Umstand nur deshalb, weil auf dem hygienischen Congresse zu London im Herbste 1891[1] die von Hueppe aufgeworfene Frage, wieso es komme, dass Typhusbacillen gelegentlich mit Geisseln, dann wieder ohne solche zu finden seien, von Arloing dahin beantwortet wurde, es seien Uebergänge einer Art in die andere anzunehmen, was mit anderen Worten eine Inconstanz der Species bedeutet. Ich behalte mir vor, in nicht allzu langer Zeit auf diesen Gegenstand des Näheren einzugehen; für die vorliegende Mittheilung genügt es zu constatiren, dass beispielsweise Typhusbacillen, die Alkalizusatz zur Beize erfordern, in Lackmus-Molke nach Petruschky Säure produciren, in unseren gewöhnlichen Nährböden dagegen nur Alkali. Diese Thatsache veranlasste mich, das Verhalten einer Anzahl der wichtigeren Arten in Bouillon, Gelatine und Agar zu prüfen und haben sich bei diesen Versuchen ganz bemerkenswerthe Resultate ergeben, über die ich hiermit berichte.

Es hat mich bis zu einem gewissen Grade überrascht, dass Petruschky zu seinen Versuchen gerade Molke als Nährsubstanz verwendet hat, und zwar solche, die seinen Angaben zufolge[2] möglichst von Eiweisskörpern befreit war. Nach Angaben, die ich in König's Chemie der Nahrungs- und Genussmittel[3] gefunden habe, enthält Molke, die gut von Caseïn befreit ist, im Minimum nur 0·27 Procent stickstoffhaltige Substanz, daneben aber 3·69 Procent Milchzucker; im Maximum betragen die betreffenden Zahlen 1·35 Procent N-haltige Substanz und 5·85 Procent Milchzucker, im Durchschnitte 0·82 Procent N-haltige Substanz und 4·65 Procent Milchzucker. Es wird wohl nicht unberechtigt sein, anzunehmen, dass die von Petruschky benützte Molke sich mehr oder weniger der unteren Grenze des Eiweissgehaltes genähert hat, und somit gegen-

[1] Referat im *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. XI. S. 121.
[2] A. a. O. Bd. VI. S. 657.
[3] 1879. S. 52.

über den von mir benützten, unter Zusatz von 1 Procent Pepton bereiteten Nährböden ziemlich arm an stickstoffhaltigen Substanzen war. Mit diesem geringeren Eiweissgehalte muss wohl auch die Thatsache in Zusammenhang gebracht werden, dass Petruschky das Maximum der Säure- resp. Alkaliproduction schon nach 3—5 Tagen, längstens nach etwa 10 Tagen beobachten konnte. Wie aus meinen unten mitgetheilten Versuchsergebnissen hervorgeht, haben sich in den von mir untersuchten Culturen nach sehr viel längerer Zeit, nämlich 5—7 Wochen, nahezu ausnahmslos noch lebende Mikroorganismen gefunden, die noch weitere Mengen von Stoffwechselproducten zu geben im Stande waren; es sind darum die von mir ermittelten Zahlen noch sicher nicht als die höchsten, als Grenzwerthe anzusprechen.

Das von mir eingehaltene Verfahren, die Menge der gebildeten Stoffwechselproducte zu bestimmen, war kurz folgendes:

Ich benutzte Bouillon, die aus 1 Kilo Fleisch pro Liter, 1 Procent Pepton und 0·5 Procent Kochsalz, Gelatine und Agar, die aus solcher Bouillon mit 10 Procent Gelatine, resp. 1·5 Procent Agar bereitet waren. Auf möglichst genaue Neutralisation mit Aetznatron, das ich stets als 4 procentige, sogen. Normallösung, anwandte, wurde besonders geachtet, da ich es nur so in meiner Gewalt hatte, die Nährböden mit einem von mir gewünschten Alkaligehalte zu bereiten. Konnte beim Neutralisiren der Nährböden vor ihrer Filtration mit empfindlichem Lackmuspapier keine Sicherheit über die vollständige Absättigung der vorhandenen Säure erlangt werden, so wurden 10 oder 20^{ccm} mit heisser wässeriger Lösung von Rosolsäure versetzt und durch Titration mit $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure und ebensolchem Aetznatron festgestellt, wie viel Normallauge zur möglichst genauen Neutralisation noch erforderlich war. Der gewünschte Alkalinitätsgrad wurde mit der concentrirteren Lauge hergestellt, weil damit eine nennenswerthe Vermehrung des Gesammt-Volumen, somit eine Verdünnung, die beträchtlich von den allgemein eingehaltenen Concentrationen abgewichen wäre, leicht zu vermeiden war. Von einer grösseren Menge so vorbereiteter Bouillon, Gelatine, Agar wurden Röhrchen mit je 10^{ccm} beschickt, wie üblich sterilsirt, deren 2 bis 3 unmittelbar, bevor die Impfung der übrigen mit den betreffenden Arten erfolgte, durch Titration mit $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure und unter Anwendung von wässeriger Rosolsäurelösung auf ihren Gehalt an Aetznatron geprüft, 2 bis 3 andere ungeimpfte neben den geimpften bis zum Ende des Versuches aufbewahrt und in diesen dann neuerlich die Bestimmung des Alkaligehaltes vorgenommen. Die Titrationen habe ich stets durch Uebertitriren mit Säure und Zurücktitriren mit Alkali ausgeführt, weil ich mich bald überzeugt hatte, dass bei nur einiger Uebung der Umschlag der Farbe von lichtgelb in rosenroth durch Alkalizusatz auch in Gelatine- und Agarlösungen ganz gut wahrzunehmen ist, während das Verschwinden der Rothfärbung auf Säurezusatz so viel schwieriger zu erkennen ist, dass die Genauigkeit der Bestimmungen sehr darunter gelitten hätte. Gelatine und Agar wurden durch Eingiessen von destillirtem Wasser in die Röhrchen und gelindes Erwärmen im Wasserbade so weit geschmolzen, dass

ein Ueberleeren in Glaskölbchen leicht möglich war. Die vollständige Lösung der Gelatine erfordert begreiflicherweise keine höheren Temperaturen; bei Agar musste jedoch zum Schlusse durch einige Minuten Kochhitze angewendet werden. Durch das zum Aufschmelzen der festen Nährböden, sowie zum Nachspülen der Eprouvetten erforderte Wasser brachte ich den Inhalt eines jeden Culturglases von 10 ^{ccm} auf ca. 100 ^{ccm} und in dieser Verdünnung habe ich die Titrationen auch stets ausgeführt. Ich muss mich entschieden dagegen aussprechen, dass dieses Verfahren der Ansicht Petruschky's zu Folge[1] nicht verlässlich ist; denn jeder Chemiker weiss, dass Titrationen, speciell Sättigungsbestimmungen eigentlich nicht in zu verdünnten Flüssigkeiten gemacht werden können, und dass die Genauigkeit der Resultate von der Verdünnung der titrimetrischen Flüssigkeit ebenso abhängig ist, wie von der Verdünnung der zu titrirenden Flüssigkeit selbst. Insbesondere trifft das in solchen Fällen zu, in denen die Mengen der zu bestimmenden Substanzen so klein sind, wie in dem vorliegenden Falle, und in denen es sich um Titrationen in gelblich gefärbten Flüssigkeiten handelt. Auch war für die festen Nährböden ein anderer Weg einfach nicht möglich. Was die in den folgenden Tabellen enthaltenen Zahlen betrifft, so ist jede der Mittelwerth von mindestens zwei Bestimmungen, die oft fast gar nicht oder nur höchstens um $^1/_{10}$ ^{ccm} von einander differirten; Unterschiede von mehr als $^1/_{10}$ ^{ccm} zwischen zwei Bestimmungen betrachtete ich stets als zu gross, und wiederholte in solchen Fällen die Titration, da ja dies nach der von mir eingehaltenen Methode beliebig oft geschehen kann. Meine Titreflüssigkeiten entsprachen thunlichst der $^1/_{10}$ Normal-Concentration, aber nicht ganz genau; deshalb waren die Verbrauchsmengen mit einem Correctionsfactor zu multipliciren und daher rühren die Bruchtheile der Cubikcentimeter, die nicht direct abgelesen, sondern bei der Rechnung gefunden wurden. Meine Büretten gestatteten übrigens ohne jedes weitere Hülfsmittel 0·05 ^{ccm} abzulesen. Wie sich bei der Discussion der Versuchsresultate ergeben wird, habe ich keine Ursache, auf so kleine Unterschiede besonderes Gewicht zu legen. Da sich nämlich in den Mengen der bestimmten Stoffwechselproducte sehr bedeutende Unterschiede ergaben, so treten die durch etwaige kleine Ungenauigkeiten des Verfahrens veranlassten Differenzen ganz in den Hintergrund. Sämmtliche Culturen auf festen Nährböden habe ich im Striche ausgeführt, um möglichst ungehinderten Zutritt von Sauerstoff zu erzielen. Bezüglich des Impfens der Nährböden will ich noch eine kurze Bemerkung machen, die für solche Versuche nicht ganz gleichgültig ist. Es musste mir von vornherein sehr daran gelegen sein, eine angefangene Versuchsreihe zu Ende führen zu können, ohne durch zufällige Verunreinigung einer oder der anderen Cultur gezwungen zu sein, dieselbe aus der ganzen Versuchsreihe auszuschliessen. Waren selbst für einen derartigen Fall einige Röhrchen gleicher Bereitung unter Verschluss mit einer Kautschukkappe reservirt worden, so war mindestens die ganze Zeit mehrerer Wochen verloren, und auf keinen Fall durfte ich erwarten, bei einem solchen Nachtragsversuch absolut die gleichen Bedingungen in Bezug auf Temperatur — der Gelatine wegen hielt ich alle Gläser bei Zimmertemperatur — und Aehnliches mehr einhalten zu können. Mag das vielleicht auch ein überflüssiges Bedenken sein, so war es doch entschieden

[1] A. a. O. Bd. VI. S. 659.

erwünscht, die Einzelversuche unter gleichen Bedingungen anzufangen und zu Ende zu führen. Um nun beim Impfen der Culturgläser das Hineinbringen von Keimen aus der Luft möglichst zu vermeiden, benützte ich in 20 bis 25 cm lange Glasstäbe eingeschmolzene Drähte, die ich, ohne mir die Hand zu verbrennen, so weit durch Erhitzen in der Flamme sterilisiren konnte, dass auch das ganze Stück Glasstab, das in die Eprouvette eingeführt werden musste, sicher steril war. Den noch heissen Glasstab liess ich in der horizontal gehaltenen Eprouvette völlig erkalten und entnahm erst nach ca. 30 bis 35 Secunden das Impfmaterial. Der Einhaltung dieser Vorsicht hatte ich es zu danken, dass ich unter den in die folgenden Tabellen aufgenommen 247 Einzelversuchen nur einen einzigen Fall von Verunreinigung durch einen Luftkeim zu constatiren hatte. Die Culturen, von denen ich abimpfte, waren gewöhnlich 1 bis 2 Wochen alt und wurden jedes Mal auf ihre Reinheit untersucht. Waren die für die Titrationen bestimmten Culturen entsprechend lange Zeit gewachsen, gewöhnlich ca. fünf Wochen, so wurde die Reinheit derselben neuerdings im Ausstrichpräparate, bei beweglichen auch im hängenden Tropfen geprüft, und wenn Zweifel darüber bestehen konnten, ob Reinculturen vorlagen oder zum Nachweise von überhaupt noch lebenden Keimen neue Culturen angelegt. Letzteres war darum um so nöthiger, als unter dem vielen Bacterien-Detritus das Auffinden noch lebender Keime mitunter nicht ganz leicht war.

Die in den hier folgenden Tabellen aufgeführten Zahlen von Säure und Alkali, die zur Neutralisation erforderlich waren, beziehen sich auf je 10 ccm, sind somit mit 10 multiplicirt direct mit den Zahlen Petruschky's vergleichbar. Ich habe weit mehr Versuchsreihen durchgeführt; gebe aber für jeden Nährboden zumeist nur deren zwei, die sich durch die Menge des in ihnen vorhanden gewesenen Alkalis beträchtlich unterscheiden.

Verbrauch an $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure, resp. Natronlauge für 10 ccm Bouillon.

I. Controle brauchte vor der Impfung 0·49 ccm H_2SO_4,
" " nach 35 Tagen 0·46 " "
sonach Gehalt der Bouillon an NaOH = 0·0184 Procent.

II. Controle brauchte vor der Impfung 0·82 ccm H_2SO_4,
" " nach 36 Tagen 0·81 " "
sonach Gehalt der Bouillon an NaOH = 0·0324 Procent.

	I.		II.	
	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Vebrauch ccm	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm
Sp. Cholera . .	noch beweglich	1·91 H_2SO_4	z. Th. noch beweglich	1·79 H_2SO_4
Sp. Finkler-Prior	"	1·89 "	gut beweglich	0·55 "
B. Metschnikoff .	sehr gut beweglich	2·86 "	"	1·37 "
B. Emmerich .	noch lebende	1·76 "	noch lebende	0·58 "
B. Typhus . .	sehr gut beweglich	1·95 "	sehr gut bewegliche	1·13 "
B. Brieger . .	noch viele lebende B.	1·11 "	noch lebende B.	0·54 "
B. Ribbert . .	wenig lebende	2·08 "	"	1·41 "
B. Milzbrand .	noch lebende	0·10 NaOH	"	0·51 NaOH

	I.		II.	
	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm
B. Friedländer .	noch lebende	0·62 H_2SO_4	noch lebende B.	0·64 H_2SO_4
B. pyocyaneus .	vorzügl. beweglich	1·87 „	z. Th. gut beweglich	1·85 „
B. capsul. Pfeiffer	noch viele lebende	2·56 „	noch lebende	1·56 „
M. tetragenus .	noch lebende	0·12 NaOH	„	1·63 NaOH
Sp. Denecke . .	vorzügl. beweglich	1·54 H_2SO_4	sehr gut beweglich	0·92 H_2SO_4
B. subtilis . .	noch gut beweglich	0·70 „	„	0·22 „
B. wurzelförmig.	einzelne noch bewegl.	0·74 NaOH	fast nicht mehr bewegl.	0·16 NaOH
B. megaterium .	noch wacklig bewegl.	0·99 H_2SO_4	z. Th. noch beweglich	0·40 H_2SO_4
B. Trommelschl.	noch lebende	0·52 „	noch lebende	0·25 „
B. Milchsäure .	„	0·97 „	mässig gut gewachsen	0·47 „
Weisse Hefe . .	„	0·60 „	recht wenig gewachsen	0·30 NaOH

Verbrauch an $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure, resp. Natronlauge für 10 ccm Gelatine.

I. Controle brauchte vor der Impfung 0·10 ccm H_2SO_4,
„ „ nach 30 Tagen 0·10 „ „
sonach Gehalt der Gelatine an NaOH = 0·0040 Procent.
II. Controle brauchte vor der Impfung 0·93 ccm H_2SO_4,
„ „ nach 35 Tagen 0·88 „ „
sonach Gehalt der Gelatine an NaOH = 0·0352 Procent.

	I.		II.	
	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm
Sp. Cholera . .	sehr gut beweglich	0·62 H_2SO_4	gut beweglich	3·67 H_2SO_4
Sp. Finkler-Prior	z. Th. gut beweglich	0·74 „	sehr gut beweglich	5·14 „
B. Metschnikoff .	nur mehr wenig bewgl.	2·00 „	„	6·03 „
B. Emmerich .	noch lebende B.	0·82 „	noch lebende B.	2·54 „
B. Typhus . .	z. Th. gut beweglich	0·79 „	gut beweglich	2·44 „
B. Brieger . .	noch lebende B.	1·30 „	noch lebende B.	2·13 „
B. Ribbert . .	„	1·65 „	„	1·51 „
B. Milzbrand .	„	0·26 NaOH	„	0·39 „
B. Friedländer .	„	1·18 H_2SO_4	„	2·32 „
B. pyocyaneus .	vorzügl. beweglich	3·02 „	vorzügl. beweglich	5·51 „
B. capsul. Pfeiffer	noch lebende B.	1·49 „	noch lebende B.	2·10 „
M. tetragenus .	noch lebende M.	0·85 „	noch lebende M.	1·35 „
Sp. Denecke . .	noch sehr beweglich	2·64 „	vorzügl. beweglich	5·92 „
B. subtilis . .	„	1·12 NaOH	mässig beweglich	1·46 „
B. wurzelförmig.	noch etwas beweglich	0·15 H_2SO_4	„	1·73 „
B. megaterium .	schwach beweglich	1·46 „	nicht mehr beweglich	2·35 „
B. Trommelschl.	noch lebende B.	1·11 „	noch lebende B.	1·77 „
B. Milchsäure .	„	0·86 „	„	1·49 „
Weisse Hefe . .	noch lebende Hefe	1·55 „	noch lebende Hefe	1·23 „

Verbrauch an $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure, resp. Natronlauge für 10 ccm Agar.

I. Controle brauchte vor der Impfung 0·31 ccm H_2SO_4, nach 46 Tagen 0·21 ccm H_2SO_4, sonach Gehalt des Agar an NaOH = 0·0084 Procent.

II. Controle brauchte vor der Impfung 0·40 ccm H_2SO_4, nach 34 Tagen 0·34 ccm H_2SO_4, sonach Gehalt des Agar an NaOH = 0·0136 Procent.

III. Controle brauchte vor der Impfung 0·68 ccm H_2SO_4, nach 52 Tagen 0·76 ccm H_2SO_4, sonach Gehalt des Agar an NaOH = 0·0304 Procent.

	I.		II.		III.	
	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm
Sp. Cholera	z. Th. noch beweglich	2·57 H_2SO_4	lebhaft beweglich	1·12 H_2SO_4	gut beweglich	1·32 H_2SO_4
Sp. Finkler-Prior	viele gut beweglich	2·21 „	noch beweglich	1·48 „	„	1·87 „
B. Metschnikoff	noch sehr gut beweglich	2·96 „	noch gut beweglich	2·85 „	„	2·07 „
B. Emmerich	noch lebende B.	2·37 „	noch lebende B.	1·24 „	nur wenig lebende	1·32 „
B. Typhus	z. Th. noch beweglich	1·78 „	vorzüglich beweglich	0·89 „	noch recht gut bewegl.	1·41 „
B. Brieger	noch lebende B.	1·47 „	noch lebende B.	0·88 „	noch lebende B.	1·53 „
B. Ribbert	„	1·82 „	„	1·67 „	„	1·07 „
B. Milzbrand	noch wenige lebende	1·12 „	nur wenig lebende B.	1·66 „	nur wenig lebende B.	1·51 „
B. Friedländer	noch lebende B.	1·62 „	noch lebende B.	0·78 „	noch lebende B.	1·12 „
B. pyocyaneus	noch gut beweglich	2·43 „	z. Th. gut beweglich	3·07 „ [1]	z. Th. gut beweglich	2·18 „
B. capsul. Pfeiffer	noch lebende B.	2·11 „	noch lebende B.	2·48 „	noch lebende B.	1·51 „
M. tetragenus	noch lebende M.	1·02 „	noch lebende M.	0·21 „	noch lebende M.	0·50 „
Sp. Denecke	noch gut beweglich	2·11 „	noch gut beweglich	1·84 „	noch gut beweglich	1·51 „
B. subtilis	„	2·56 „	„	1·74 „	„	0·71 „
B. wurzelförmiger	„	1·47 „	noch etwas beweglich	1·77 „	sehr wenig beweglich	0·71 „
B. megaterium	wacklig beweglich	0·81 „	wacklig beweglich	2·28 „	noch viele bewegl. B.	1·87 „
B. Trommelschläger	noch lebende B.	0·17 „	noch lebende B.	1·27 „	noch lebende B.	0·77 „
B. Milchsäure	wenige lebende	0·66 „	wenig lebende B.	1·61 „	„	0·82 „
Weisse Hefe	noch lebende Hefe	0·81 „	noch lebende Hefe	1·35 „	noch lebende Hefe	1·41 „

[1] Titration schwierig wegen dunkler Farbe der Lösung.

Bei Durchsicht der erhaltenen Zahlen ergiebt sich zunächst, wie auch nicht anders zu erwarten war, dass für jede der untersuchten Arten die Menge der Stoffwechselproducte mit der Natur des Nährbodens sich ändert. Für Saprophyten, oder genauer ausgedrückt, für strenge Aërobien, sind die flüssigen Nährböden, in die der Sauerstoff der Luft nur im Wege der Diffusion Zutritt hat, entschieden ungünstiger, als der vollen Wirkung der Luft zugängliche, wie man solche in schäge erstarrter Gelatine oder ebensolchem Agar zur Verfügung hat. Deshalb finden sich auch bei solchen Arten in den Tabellen für feste Nährböden höhere Werthe als in der Tabelle für Bouillon. Ich möchte das Wachsthum der Saprophyten unter solchen Bedingungen eine theilweise Anaërobiose, mindestens als ein Wachsthum unter erschwerenden Umständen nennen. Für Parasiten, die sowohl bei ungehindertem, wie bei gehindertem Luftzutritte zu leben vermögen, liegt die Sache natürlich anders; ich komme später darauf noch zurück.

Wie sich nun bei Vergleichung der Zahlen aller Tabellen ergeben hat, kommt aber noch ein weiterer Umstand in Betracht, und dieser ist für das Wohlbefinden der Bacterien sogar von grösster Wichtigkeit. Es ist dies der Alkalinitätsgrad des Nährbodens.

In Bouillon zeigen nach den vorliegenden Resultaten innerhalb der eingehaltenen Grenzen des Alkaligehaltes nur Choleraspirillen, B. Friedländer und pyocyaneus keine nennenswerthen Differenzen in der Menge ihrer Excrete; die weitaus grössere Zahl der untersuchten Arten reagirt auf höheren Alkalizusatz zur Bouillon mit einer Verminderung der Stoffwechselproducte, die die Hälfte, auch nur ein Dritttheil der bei geringerem Alkaligehalte producirten Mengen betragen können. Ob dies so zu deuten ist, dass sich unter günstigeren Umständen mehr Individuen entwickeln und dadurch die Menge der Producte vergrössert wird, oder ob eine gleiche Zahl von Individuen einmal eine intensivere Lebensthätigkeit entfalten kann, als ein anderes Mal, will ich hier nicht untersuchen; möglich ist beides. Ebenso lasse ich es dahingestellt, ob die für Choleraspirillen, B. Friedländer und pyocyaneus erhaltenen Zahlen nicht vielleicht einem mir noch unbekannten zufälligen Zustande zuzuschreiben sind. Die für Milzbrand, M. tetragenus, wurzelförmigen Bacillus und weisse Hefe erhaltenen Zahlen erlauben keine so einfache Deutung; jedoch ergiebt sich durch das Zusammenhalten aller Resultate auf den verschiedenen Nährböden, dass es bei diesen Arten unter ungünstigen Ernährungsbedingungen zunächst zur Bildung überwiegend saurer Producte, unter günstigen Bedingungen dagegen doch auch zur Bildung alkalischer Producte kommt. Mit Rücksicht darauf, dass unter den Stoffwechselproducten der Bacterien

vielfach Phenol und Indol[1] nachgewiesen worden sind, habe ich es nicht unterlassen, mich zu vergewissern, ob diese beiden in entgegengesetztem Sinne wirksamen Substanzen bei Titrationen mit Rosolsäure als Indicator auf das Resultat von Einfluss sind. Nach Thomson[2] reagirt Phenol auf Rosolsäure nicht; für Indol, von dem ein gleiches Verhalten wegen der Unbeständigkeit seiner Salze von vornherein erwartet werden musste, habe ich das gleiche durch einen besonderen Versuch festgestellt; somit sind beide Körper in den durch die Titration festgestellten Mengen von Producten nicht enthalten.

Von den von mir untersuchten Bacterien hat auch Petruschky eine Anzahl in seiner Lackmus-Molke gezüchtet und die Menge der von denselben gebildeten Producte ermittelt. In der von ihm gegebenen Zusammenstellung[3] finden sich als Säurebildner angeführt: M. tetragenus, B. Emmerich, Typhus, Brieger, Friedländer, capsulatus Pfeiffer und Milchsäure. Von diesen gab mir in Bouillon M. tetragenus gleichfalls Säure, alle anderen dagegen lieferten Alkali. Als Alkalibildner erscheinen bei Petruschky wie bei mir Sp. cholera, Finkler-Prior, B. Ribbert, pyocyaneus, Sp. Denecke und weisse Hefe; letztere allerdings nur unter günstigen Umständen.

Ich stelle den Zahlen Petruschky's meine auf gleiche Einheiten, d. i. 100 ccm Nährsubstanz berechnet, gegenüber. Es wurde von Petruschky (P) der Verbrauch gefunden gegenüber meinen Zahlen (S) zu:

	P.	S.
M. tetragenus . .	1— 2 ccm NaOH	1·2—16·3 ccm NaOH
B. Emmerich . .	7— 8 „ „	5·8—17·6 „ „
B. Typhus . . .	2— 3 „ „	11·3—19·5 „ „
B. Brieger . . .	12—13 „ „	5·4—11·1 „ „
B. Friedländer . .	3— 4 „ „	6·2— 6·4 „ „
B. capsulatus . .	12—13 „ „	15·6—25·6 „ „
Sp. Cholera . . .	4— 5 ccm H_2SO_4	17·9—19·1 ccm H_2SO_4
Sp. Finkler-Prior .	4 „ „	5·5—13·9 „ „
B. Ribbert . . .	3— 4 „ „	14·1—20·8 „ „
B. pyocyaneus . .	8— 9 „ „	18·5—18·7 „ „
Sp. Denecke . . .	3 „ „	9·2—15·4 „ „
Weisse Hefe . .	3— 4 „ „	3·0 NaOH—6·0 ccm H_2SO_4.

[1] Vergl. die Zusammenstellung bei Lewandowsky. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1890. Nr. 51.

[2] *Chem. News.* Vol. XLIX. p. 32 u. 38.

[3] *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. VII. S. 53.

Zieht man zunächst nur diejenigen Zahlen in Betracht, die sich auf gleichartige Producte, nämlich Säure oder Alkali, beziehen, so fallen die von mir erhaltenen Werthe wegen ihrer Grösse gegenüber den von Petruschky auf, und glaube ich, die Ursache dieser Erscheinung in dem ungleichen Gehalte der betreffenden Nährböden an Eiweisskörpern suchen zu müssen. Ich habe auf diesen Umstand unter Angabe der Zahlenwerthe schon weiter oben hingewiesen. Bei den Arten, bei denen Petruschky Säurebildung, ich dagegen Alkalibildung gefunden habe, ist es auch nicht schwierig, eine Erklärung zu geben. Unter den von Petruschky gewählten Versuchsbedingungen kommt als Nährsubstanz auch der Milchzucker in Betracht. So gut es nun bekannt ist, dass manche Bacterien eine Zuckerart oder mindestens das bis zu einem gewissen Grade sich ähnlich verhaltende Glycerin zu ihrer Ernährung geradezu bedürfen, so ist es nicht zu bezweifeln, dass andere Arten den Zucker, ohne ihn gerade zu bedürfen, doch zu zersetzen im Stande sind. Ich will hier nicht näher auf diese Dinge eingehen, da Versuche über die Stoffwechselproducte in zucker- und glycerinhaltigen Nährböden im Gange sind; doch liegt es sehr nahe, anzunehmen, dass die Petruschky'schen Säurebildner, die ich als Alkalibildner erkannt habe, neben den für sie charakteristischen Ptomaïnen durch Spaltung des Zuckers auch noch Säure produciren. Ist nun die Menge der letzteren, dem hohen Zuckergehalte der Molke entsprechend, grösser als die zu ihrer Neutralisation erforderliche Menge des Ptomaïns, so findet sich bei der Titration als Product „Säure", die thatsächlich etwas Nebensächliches, nichts für die betreffende Bacterienart so specifisches ist, als das Ptomaïn. Ob die aus Milchzucker entstehende Säure gewöhnliche Rechtsmilchsäure, wie das das Wahrscheinlichste ist, oder etwa die erst einmal aufgefundene Linksmilchsäure ist, die von Schardinger[1] aus Rohrzucker durch Cultur eines im Wasser einer ungarischen Militairstation gefundenen Bacillus erhalten wurde, wird bei späteren Versuchen zu berücksichtigen sein; für die Ergebnisse der Titrationen ist dieser Umstand ohne Bedeutung, da beide Säuren gleiche Basicität und Atomigkeit besitzen.

In Gelatine-Strich-Culturen liegt die Sache anders als in Bouillon; als Folge der vollständigen gegenüber einer theilweise behinderten Aërobiose erscheint die Menge der Producte grösser. Während aber die weitaus grössere Zahl der von mir untersuchten Arten in Bouillon mit zunehmendem Alkaligehalte eine Verminderung der Stoffwechselproducte ergiebt, ist in Gelatine gerade das umgekehrte der Fall; bei mässig höherem Alkaligehalte steigt ihre Menge oft ganz bedeutend. Dies gilt

[1] *Monatshefte für Chemie.* Bd. XI. S. 545.

von allen von mir untersuchten Arten mit Ausnahme von B. Ribbert und weisser Hefe, somit von 17 unter 19 Arten. Im Einklange mit dem hier betonten günstigen Einflusse eines mässig erhöhten Alkaligehaltes in Gelatineculturen steht auch die Beobachtung, dass z. B. Milzbrand so, wie ich es oben bei Bouillon besprochen habe, unter ungünstigeren Existenzbedingungen es nur zur Bildung von Säure, unter günstigeren dagegen schliesslich auch zur Bildung von Alkali bringt. Ihm ähnlich verhält sich B. subtilis.

Vergleicht man die Bouillonreihe II. mit einem Alkaligehalte, der 0·81 ccm H_2SO_4 entspricht, mit der Gelatinereihe II, in der er gleich 0·88 H_2SO_4 war, so findet man mit Ausnahme von B. Ribbert, bei dem die betreffenden Zahlen 1·41 bezw. 1·51 ccm H_2SO_4 für die gebildete Menge von Ptomain betrugen, für die Gelatinereihe durchgehends erheblich grössere Verbrauchsmengen von Schwefelsäure; in manchen Fällen sind die Unterschiede sogar erstaunlich gross. Ich hebe hier die folgenden Zahlen hervor.

Es benöthigte die Neutralisation von 10 ccm:

	Bouillon	Gelatine
bei Cholera . . .	1·79 ccm H_2SO_4	3·67 ccm H_2SO_4
„ Finkler-Prior .	0·55 „ „	5.14 „ „
„ Metschnikoff .	1·37 „ „	6·03 „ „
„ Emmerich . .	0.58 „ „	2·54 „ „
„ Typhus . . .	1·13 „ „	2·44 „ „
„ Friedländer . .	0·64 „ „	2·32 „ „
„ pyocyaneus . .	1·85 „ „	5·51 „ „
„ Denecke . . .	0·92 „ „	5·92 „ „

Auch die übrigen untersuchten Arten ergeben so beträchtliche Unterschiede, dass man wohl nicht umhin kann, in der Gelatine nicht nur den Vortheil des festen Nährbodens zu erkennen, sondern in ihr auch einen für eine grosse Zahl von Bacterien überhaupt günstigeren Nährboden erblicken muss. Die Leimsubstanz, die im thierischen Organismus so weit verbreitet ist, ist nicht bloss ein Mittel, aufgehende Culturen an einen Ort zu fixiren, sondern als solche ein vorzügliches Nahrungsmittel.

In den Agar-Culturen tritt bei Berücksichtigung der Reihen I und III wieder ein analoges Verhältniss der Producte zum Nährboden ein, wie in Bouillonculturen; die weitaus grössere Zahl (14 unter 19) von Arten liefert bei höherem Alkaligehalte des Agar kleinere Mengen von Producten und umgekehrt, eine Art, B. Brieger, verhielt sich in diesen Versuchen gegen den Alkaligehalt indifferent; vier, nämlich B. Milzbrand, megaterium, Trommelschläger B. und weisse Hefe lieferten trotz höherem Alkaligehalte des Agars grössere Ptomaïnmengen. Irgend eine strenge Regelmässigkeit

in dem Verhalten von Parasiten und Saprophyten ist indess nicht zu erkennen.

In ähnlicher Weise, wie ich das bei Gelatine gethan habe, will ich die Mengen der in Agar gebildeten Ptomaïne mit den in Bouillon und Gelatine beobachteten in Vergleich stellen, und wähle hierzu die Versuchsreihe III, die mit einem Alkaligehalte gleich 0.76 ccm H_2SO_4 der Bouillonreihe II, mit 0·81 ccm H_2SO_4 entsprechendem Gehalte, und der Gelatinereihe II, mit einem solchen gleich 0.88 ccm H_2SO_4, am nächsten kommt. Ich wähle hierzu wieder dieselben Arten, die ich in die voranstehende Tabelle zusammengefasst habe und bei diesem Vergleiche ergiebt sich für Agar eine Vermehrung der Stoffwechselproducte gegenüber Bouillon, offenbar die Folge der vollen Aërobiose, jedoch noch ein Zurückbleiben der Mengen hinter den in Gelatine beobachteten, was nur auf Rechnung des Zusatzes von Agar, eines Kohlenhydrates, statt Leim, gebracht werden kann.

Es ergaben für 10 ccm Nährboden einen Verbrauch von $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure:

	in Bouillon	auf Gelatine	auf Agar
Cholera	1·79 ccm	3·67 ccm	1·32 ccm
Finkler-Prior . .	0·55 „	5·14 „	1·87 „
Metschnikoff . .	1·37 „	6·03 „	2·07 „
Emmerich . . .	0·58 „	2·54 „	1·32 „
Typhus	1·13 „	2·44 „	1·41 „
Friedländer . . .	0·64 „	2·32 „	1·12 „
pyocyaneus . . .	1·85 „	5·51 „	2·18 „
Denecke	0·92 „	5·92 „	1·51 „

Mit Ausnahme von B. Ribbert, der auf allen drei Nährböden so ziemlich die gleichen Mengen von Producten ergab, und von B. Milzbrand und weisser Hefe, die auf Agar die höchsten Zahlen lieferten, zeigen sich alle übrigen Arten in ihrem Verhalten gleich. Da dies für 16 unter 19 Arten zutrifft, so kann ich darin keinen Zufall erblicken, sondern muss bei gleichem Alkaligehalte für facultative und strenge Aërobien Gelatine als Nährboden obenan stellen; Agar und Bouillon folgen ihr in absteigender Reihe.

Ich habe für Agar noch eine dritte Versuchsreihe mitgetheilt, weil die Zahlen derselben in das an sich sehr wahrscheinliche Verhältniss zwischen Alkaligehalt des Nährbodens und Wohlbefinden der Bacterien nicht passen. So sind in dieser Reihe (II) bei niedrigerem Alkaligehalte kleinere Werthe als bei höherem Alkaligehalte in Reihe III gefunden worden für: Cholera, Finkler-Prior, Typhus, Brieger, Friedländer, tetragenus; andererseits haben im Versuche III bei einem mittleren Alkali-

gehalte die höchsten Zahlen geliefert: Milzbrand, pyocyaneus, capsulatus, wurzelförmiger B., megaterium, Trommelschläger, Milchsäure und weisse Hefe. Es hat mich diese auffallende Erscheinung auf eine Vermuthung gebracht, die ich hier, obwohl es bisher nur eine Vermuthung ist, doch aussprechen will. Bei Herstellung der Nährböden für sämmtliche hier mitgetheilte Versuche waren alle Substanzen, Pepton, Kochsalz, Gelatine, Agar, weil aus grösseren Vorräthen entnommen, als ganz gleich anzusehen; gewechselt hat dagegen eine der wichtigsten Substanzen, das Fleisch. Da ich bisher, wie dies wohl allgemein geschieht, das erforderliche Fleisch je nach dem Tagesbedarf kaufen liess, so fehlt mir jede Controle darüber, ob ich auch nur annähernd gleiches Fleisch verwendet habe. Es ist wohl nicht allzuweit gegangen, anzunehmen, dass Fleisch ungleicher Art von entschiedenem Einflusse auf das Wachsthum in unseren Culturgläsern sein wird. Unter „ungleicher Art“ will ich nicht etwa Fleisch von verschiedenen Thierarten verstanden wissen, sondern das Fleisch einer Art unter verschiedenen Lebensbedingungen. Da wir bei Culturen von Mikroorganismen nur zu leicht nachzuweisen vermögen, dass selbst sehr kleine Differenzen in der Zusammensetzung der todten Nährböden von Einfluss auf das Gedeihen sind, so wird man die Ungleichheit in der den gewöhnlichen Nährböden zur Grundlage dienenden Fleischbrühe gewiss auch berücksichtigen müssen. Um nur eine Substanz zu nennen, die im Fleische der Schlachtthiere innerhalb recht weiter Grenzen schwanken kann, sei auf die Fleischmilchsäure hingewiesen. Bekanntlich wird ihre Menge durch Muskelthätigkeit vergrössert, im ruhenden Muskel wird sie vermindert. Es ist mir oft aufgefallen, um wie viel mehr Alkali ich hier in Wien zum Neutralisiren meiner Nährböden benöthigte als seiner Zeit in Berlin; hier wird das Schlachtvieh grossentheils in das Schlachthaus getrieben, macht also kurz vor der Tödtung noch ausgiebige Bewegung, während in Berlin in Folge Zufuhr der Thiere mit der Eisenbahn relativ in Ruhe gewesenes Vieh zur Schlachtung gelangt.

Dafür, dass in der verwendeten Fleischbrühe oft recht ungleiche Mengen, vielleicht auch ganz verschiedener, löslicher Substanzen in unsere Versuche gelangen, und hierdurch höchst auffallende Erscheinungen in Bacterienculturen veranlasst werden können, steht mir eine Anzahl einschlägiger Beobachtungen zur Verfügung. So fand ich zu wiederholten Malen, dass bei der Fortzüchtung der wichtigsten, zu Versuchen gebräuchlichen Arten von Mikroorganismen eine so wenig zu übersehende Eigenschaft wie das Vermögen, Farbstoffe zu produciren, vorübergehend verloren ging; später dagegen auf aus anderem Fleische bereitetem Agar wieder auftrat. B. prodigiosus und der aus Kieler Seewasser gezüchtete zinnoberrothe Bacillus wuchsen gelegentlich in 2 bis 3 Ueberimpfungen ganz

weiss, nur die Ränder nach der Spitze der Strichcultur zeigten sich schwach gefärbt und einige rothe Flöckchen fanden sich im Condensationswasser. Begreiflicher Weise dachte ich zuerst an eine wesentliche Verunreinigung der Culturen, überzeugte mich aber bald, dass das nicht der Fall war; vielmehr wuchs B. prodigiosus gleich in der nächsten Generation auf anderem Agar ebenso tiefroth gefärbt, wie sonst. In Flügge's Mikroorganismen (1886, S. 285) fand ich die Angabe, dass der Farbstoff des B. prodigiosus durch Alkali gelb wird und deshalb glaubte ich, dass ein zu hoher Gehalt an Alkali im Agar die Erscheinung veranlasst habe. Als ich wieder Agar bereitet hatte, auf dem normales Wachsthum der beiden erwähnten Arten mit reichlicher Production von Farbstoff eintrat, untersuchte ich die Abhängigkeit der Farbstoffproduction von der Alkalinität des Nährbodens und fand, dass die beiden Arten gegen beträchtliche Mengen von Alkali sogar sehr unempfindlich sind. Ich stieg durch Zusatz von 0·1—0·5 ^{ccm} Normalnatronlauge (4 Procent) zu 10 ^{ccm} Agar von einem Gehalte von 0·000727 NaOH bis zu einem solchen von 0·019552 NaOH, somit auf das 27 fache, ohne den geringsten Unterschied in der Farbstoffproduction wahrnehmen zu können. Auch bei einigen anderen Bacterien, wie den Bacillen der blauen Milch, dem grüngelb fluorescirenden Bacillus aus Wasser, auch bei Micrococcus agilis konnte ich mitunter reichliche, mitunter wieder fast nicht wahrnehmbare Farbstoffproduction beobachten. Auf meinen jüngsten Agarculturen zeigt sich B. prodigiosus intensiv roth, der Kieler Wasserbacillus und M. agilis sind fast farblos; dagegen hat der Bacillus der blauen Milch, der durch 2 oder 3 Generationen gar keinen Farbstoff producirt hatte, in 4 Tagen das Agar so intensiv blauschwarz gefärbt, wie je. Auch diese sehr merkwürdigen Verhältnisse fordern zu eingehenden Versuchen auf.

Auf eine in praktischer Hinsicht, wie mir scheint, bedeutungsvolle Consequenz möchte ich bei dieser Gelegenheit noch aufmerksam machen. Die jetzt so sehr in den Vordergrund des Interesses getretenen diagnostischen oder Heilimpfungen mit Stoffwechselproducten von pathogenen Arten, unter denen ich nur die epochemachenden Versuche Koch's mit dem Tuberculin, sowie die Versuche mit Antitoxin des Tetanus von Tizzoni und Cattani, sowie Schwarz[1], ferner die Impfungen von Thieren mit Mallein[2] erwähnen will, werden wohl nur dann eindeutige Resultate liefern können, wenn sie, wie dies ja auch mit Tuberculin und Tetanus-Antitoxin bereits geschehen ist, mit genau gewogenen Mengen der rein dargestellten wirksamen Substanzen ausgeführt werden. Wird

[1] *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. X. S. 785.
[2] Siehe zusammenfassendes Referat von A. Eber. A. a. O. Bd. XI. S. 20.

dagegen einfach die von den Bacterien abfiltrirte und sterilisirte Bouillon oder eine Lösung der Agarcultur benutzt, wie dies bisher mit dem Mallein geschehen ist, so kann dabei gewiss sehr leicht eine stark wechselnde Menge von wirksamer Substanz zur Einführung in den Organismus gelangen. Die bisher nicht genügend beachteten Unterschiede im Alkaligehalte der Nährböden allein sind ausreichend, um die Menge des betreffenden Toxins in gleichem Volum innerhalb weiter Grenzen wechseln zu lassen, und Versuche, bei welchen nach absolutem Gewichte ganz unbekannte Mengen von wirksamer Substanz zur Anwendung kommen, können nur zu leicht zu widersprechenden Resultaten, wenn nicht zu schlimmeren Erfolgen führen. Ich habe zwar die Rotzbacillen in meine Versuche nicht einbezogen, doch liegt es auf der Hand, dass eine nahezu durchgreifend bei einer grösseren Zahl von Mikroorganismen beobachtete Thatsache auch bei dieser Art entsprechend verfolgt zu werden verdient.

Ausser den vorstehend mitgetheilten, zu meiner allgemeinen Orientirung über Art und Mengen der Stoffwechselproducte ausgeführten Versuchen habe ich eine grosse Zahl anderer angestellt, in denen ich durch Zusatz von entsprechenden Substanzen die Säure- resp. Alkalibildung, sowie Reductionsvorgänge in den Culturen direct zur Anschauung bringen wollte.

Ueber Säure- und Alkalibildung unter Anwendung von Lackmus als Indicator liegt eine grosse Zahl von Versuchen bereits vor. Theils mit flüssigen, theils mit festen mit Lackmus gefärbten Nährsubstanzen operirten Buchner,[1] Neisser,[2] Weisser,[3] Cohen,[4] Löffler,[5] Behring,[6] Petruschky.[7] Da wir aber bis heute über die Constitution des, oder wahrscheinlich richtiger gesagt, der Lackmusfarbstoffe noch nichts Sicheres wissen, und es überdies wünschenswerth war, durch Benützung eines anderen Indicators von genau bekannter Zusammensetzung eventuell eine Bestätigung früherer analoger Versuche zu erlangen, so prüfte ich eine Anzahl der neueren, bei Sättigungsanalysen gebräuchlichen Indicatoren, vor allem das Phenolphtalein und die Rosolsäure. Phenolphtalein erwies sich alsbald als ganz unbrauchbar, da seine Empfindlichkeit gegen Kohlen-

---

[1] *Archiv für Hygiene.* 1885.
[2] Virchow's *Archiv.* Bd. XCIII.
[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. I.
[4] *Ebenda.* Bd. II. S. 386.
[5] *Berliner klinische Wochenschrift.* 1887. Nr. 33.
[6] *Diese Zeitschrift.* Bd. VI, S. 140 und Bd. VII, S. 177.
[7] *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. VI. S. 625 u. 657.

säure so gross ist, dass schon beim Sterilisiren oder wenigstens ganz kurze Zeit darnach die Rothfärbung der schwach alkalischen Nährböden total verschwand. Dagegen bewährte sich Rosolsäure vorzüglich; die deutlich roth gefärbten Nährböden liessen sich, ohne die geringste Veränderung zu erleiden, sterilisiren und konnten auch beliebig lange aufbewahrt werden. Speciell habe ich die Rosolsäure noch aus einem anderen Grunde gewählt. Diese Substsnz, deren Constitution durch die Formel:

$$C_6H_3(CH_3)\begin{cases} C\begin{matrix} \diagup C_6H_4.OH \\ \diagdown C_6H_4.OH \end{matrix} \\ \mid \\ O \end{cases}$$

ausgedrückt wird, giebt bekanntlich durch Ersatz der Hydroxyl-Wasserstoffatome durch Metalle oder Amide rothgefärbte salzartige Verbindungen: durch Lösung der einen Bindung zwischen dem C und O Atome der Seitenketten und Anlagerung von 2 Atomen Wasserstoff entsteht die ungefärbte Leukorosolsäue:

$$C_6H_3(CH_3)\begin{cases} CH\begin{matrix} \diagup C_6H_4.OH \\ \diagdown C_6H_4.OH \end{matrix} \\ OH \end{cases}.$$

Tritt Entfärbung von schwach alkalischen mit Rosolsäure gefärbten Nährböden durch das Wachsthum von Mikroorganismen ein, so kann dies sowohl von Säurebildung, als auch von Reductionsvorgängen hervorgerufen sein. Auf den ersten Blick schien es nun nicht empfehlenswerth, eine Substanz, die auf zwei ganz verschiedene Processe mit derselben wahrnehmbaren Veränderung reagirt, zur Beurtheilung derselben zu benützen; doch ist die Schwierigkeit, diese Vorgänge auseinanderzuhalten, nur eine scheinbare. Thatsächlich haben sich folgende Verhältnisse ergeben. Eine Anzahl der von mir untersuchten Bacterien entfärbt rothgefärbte Bouillon mit grösster Promptheit innerhalb 24 Stunden; nach mehreren Tagen wird die Oberfläche wieder roth gefärbt und nach Verlauf von einigen Wochen ist die ganze Bouillon roth wie Anfangs; die Titration ergiebt die Bildung alkalischer Producte. Diese Reihenfolge von Erscheinungen tritt dann ein, wenn die betreffenden Arten von Mikroorganismen Reductionsvermögen äussern. Wie sich aus den nachstehend mitgetheilten Versuchszahlen erkennen lässt, spielt Rosolsäure dabei die Rolle eines organischen Sauerstoffüberträgers, und wirkt ähnlich, wie die volle Aërobiose gegenüber einer partiellen, auf die Vermehrung der Stoffwechselproducte begünstigend. Am günstigsten gestalten sich die Verhältnisse in Rosolsäurebouillon; Rosolsäuregelatine ist für manche Arten ein günstigerer, für andere dagegen ein wenig günstiger Nährboden; Rosolsäureagar in den meisten Fällen ein ungünstigerer. Die Erklärung hierfür ist nicht schwierig, da

die Kohlehydratnatur des Agar[1] es begreifen lässt, dass der durch die Rosolsäure übertragene Sauerstoff weniger zur Beförderung der Lebensthätigkeit der Bacterien dient, vielmehr zur Oxydation des Agar selbst aufgebraucht wird. Trotz der kleinen Mengen von Rosolsäure, die zur Färbung der Nährböden genügten, wirkt dieselbe auf manche Bacterienarten entschieden das Wachsthum hemmend, also mässig giftig, was bei der Phenolnatur des Körpers nicht überraschen kann. Von manchen Bacterienarten wird Rosolsäure geradezu consumirt, und obwohl zum Schlusse des Versuches die Nährsubstanz alkalisch reagirt, ist jede Spur Rothfärbung verschwunden; dieselbe kann auch nicht mehr hervorgerufen werden.

Ueber die Reductionswirkungen mancher Arten suchte ich auch auf anderen Wegen Gewissheit zu erlangen und benützte dazu als Indicatoren sowohl Methylenblau als Indigocarmin. Von ersterem konnte ich in Uebereinstimmung mit Cahen[2] bestätigen, dass es das Wachsthum erheblich behindert; indigsulfosaures Natrium, von dem Cahen in Bouillon Selbstzersetzung beobachtete, das aber nach Kitasato und Weyl[3] in einer Atmosphäre von Wasserstoff haltbar ist, fand ich bei Luftzutritt in allen Nährböden ganz unbrauchbar. An der Zersetzung des Indigocarmins betheiligt sich nicht nur der Sauerstoff der Luft, sondern auch das Licht. Um das exact nachzuweisen, wurde eine grössere Menge Bouillon, Gelatine und Agar gleich stark mit Indigocarminlösung gefärbt, die Substanzen auf eine entsprechende Zahl von Eprouvetten vertheilt, diese vorschriftsmässig sterilisirt, die festen Nährböden schräge erstarren gelassen, und nun die eine Hälfte dem diffusen Tageslichte (im Monate Februar weniger als 10 Stunden pro Tag) ausgesetzt; die andere Hälfte in einem verschlossenen Schranke vor Licht geschützt aufgestellt. Unter Einwirkung des Lichtes und des Sauerstoffes erfolgte die völlige Entfärbung von Bouillon in 9 Tagen, von Gelatine in 11 Tagen, von Agar in 17 Tagen; die im Finstern gehaltenen Röhrchen zeigten Entfärbung der Bouillon nach 15 Tagen, der Gelatine und des Agars nach 21 Tagen. In directem Sonnenlichte hatte ich schon im vorigen Sommer wiederholt völlige Entfärbung in wenigen Tagen beobachtet. Die Zersetzung ist durch die Oxydation bedingt; es gelingt nicht, die Blaufärbung wieder hervorzurufen.

Pöhl[4] hatte einmal empfohlen, zur Erkennung von Reductionsvor-

---

[1] Siehe Reichardt, *Berl. Ber.* 1875. S. 807. — R. W. Bauer, *J. pr. Chem.* [2] 30. S. 367. — Scheibler, *Berl. Ber.* 1873, S. 612 und 1884, S. 1729. — v. Lippmann, *ebenda.* 1884, S. 2238.

[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. II. S. 386.

[3] *Ebenda.* Bd. VIII. S. 41.

[4] *Berl. Ber.* 1886. Bd. I. S. 1159.

gängen die Nährböden mit kleinen Mengen von Eisenchlorid und Ferridcyankalium zu versetzen; welcher der beiden Körper Reduction erfuhr, war gleichgültig, da ja bekanntlich unter allen Umständen Berlinerblau gebildet wird. Dieses Gemisch hat aber den grossen Nachtheil, das Erwärmen mit alkalischen Flüssigkeiten nicht zu vertragen, sondern sich unter Abscheidung von Eisenhydroxyd zu zersetzen; es verträgt das Sterilisiren nicht. Pöhl ging der genannten Schwierigkeit auf die Art aus dem Wege, dass er die Gelatine fast fest werden liess, sodann die beiden Lösungen zugab, mischte und endlich so die Gelatine erstarren liess. Wenn auch bei der niederen Temperatur, bei der Gelatine fest wird, die Zersetzung des Gemisches von Eisenchlorid und Ferricyankalium nicht eintritt, so hat mich doch das ganze Verfahren darum nicht befriedigen können, weil man nie sicher ist, mit sterilen Nährböden zu arbeiten.

Alle die genannten Substanzen konnte ich aber schon darum nicht benützen, weil das Titriren bei Gegenwart so stark färbender Substanzen ganz beträchtliche Schwierigkeiten bereitet hätte; bei Rosolsäure entfielen diese ganz, war ja das mein sonst gebrauchter Indicator.

Ich gebe nachstehend die Resultate meiner Bestimmungen wie früher tabellarisch; bei den einzelnen Reihen habe ich auch in diesem Falle für ziemlich weit auseinander liegende Gehalte an Alkali gesorgt. Der Gehalt der je 10 ccm Nährsubstanz enthaltenden Röhrchen betrug für Bouillon 0·0039 Rosolsäure, für Gelatine 0·0045, für Agar 0·0068, da zur deutlichen Rothfärbung für 100 ccm Bouillon 14 ccm, von 100 ccm Gelatine 16 ccm, von 100 ccm Agar 24 ccm einer heissen wässerigen Lösung von Rosolsäure erforderlich waren, und in zwei Bestimmungen die Löslichkeit in Wasser von 100° gefunden worden war zu 0·0278 und 0·0288 Rosolsäure (lufttrocken über concentrirter Schwefelsäure) für 100 ccm Lösung.

(Siehe Tabellen S. 291—293.)

Um die Tabellen nicht zu umfangreich zu machen, habe ich nur den Zustand der Culturen zu Ende des Versuches eingesetzt; über die Vorgänge, die bald nach der Impfung sich einstellten, muss ich hier noch einige Bemerkungen machen.

In mit Rosolsäure gefärbter Bouillon tritt, wie schon erwähnt, binnen 24 Stunden Entfärbung ein, wenn reducirend wirkende Arten geimpft worden sind. Es geschieht dies bei Sp. Cholera, Finkler-Prior, B. Metschnikoff, Emmerich, Typhus, Brieger, Ribbert, Friedländer, capsulatus, Sp. Denecke und dem Milchsäurebacillus. Die Entfärbung beruht auf der Bildung von Leukorosolsäure; durch Umschütteln schwindet sie, indem sich durch Oxydation wieder Rosolsäure bildet, und da alkalische Reaction nachweisbar ist, tritt Rothfärbung ein. Auch ohne Umschütteln vollzieht sich derselbe Vorgang, nur bedarf es dazu mehrerer Tage. Die

Verbrauch an $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure, resp. Natronlauge für 10 ccm Rosolsäure-Bouillon.

I. Controle brauchte vor der Impfung 0·46 ccm H_2SO_4,
" " nach 38 Tagen 0·46 " "
sonach Gehalt der Bouillon an NaOH = 0·0184 Procent.

II. Controle brauchte vor der Impfung 1·01 ccm H_2SO_4,
" " nach 38 Tagen 0·99 " "
sonach Gehalt der Bouillon an NaOH = 0·0396 Procent.

	I.		II.	
	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm
Sp. Cholera	sehr gut bewegl. Sp.	2·81 H_2SO_4	sehr gut beweglich	2·73 H_2SO_4
Sp. Finkler-Prior	"	2·08 "	"	1·88 "
B. Metschnikoff	noch beweglich	2·66 "	"	2·54 "
B. Emmerich	noch lebende B.	1·84 "	noch lebende B.	1·78 "
B. Typhus	gut beweglich	1·95 "	gut beweglich	1·13 "
B. Brieger	noch lebende B.	2·45 "	noch lebende B.	1·43 "
B. Ribbert	"	2·47 "	"	2·48 "
B. Milzbrand	ganz abgestorben	0·55 "	"	0·41 NaOH
B. Friedländer	noch lebende B.	1·21 "	"	0·92 H_2SO_4
B. pyocyaneus	vorzüglich beweglich	2·17 "	vorzüglich beweglich	1·63 "
B. capsul. Pfeiffer	noch lebende B.	2·33 "	noch lebende B.	2·13 "
M. tetragenus	fast nicht gewachsen	0·16 "	sehr wenig gewachsen	0·22 "
Sp. Denecke	sehr bewegliche Sp.	1·82 "	noch bewegliche Sp.	2·23 "
B. subtilis	fast nicht gewachsen	0·52 NaOH	"	0·41 NaOH
B. wurzelförmig	"	0·55 H_2SO_4	einige noch beweglich	0·22 H_2SO_4
B. megaterium	sehr wenig gewachs.	0·26 NaOH	noch recht gut bewegl.	0·42 "
B. Trommelschl.	mässig gewachsen	0·69 H_2SO_4	noch lebende B.	0·13 NaOH
B. Milchsäure	gut gewachsen, lebend	2·12 "	"	1·33 H_2SO_4
Weisse Hefe	noch lebend	0·32 "	noch lebende Hefe	0·13 "

Verbrauch an 1/10 Normal-Schwefelsäure, resp. Natronlauge für 10 ccm Rosolsäure-Gelatine.

I. Controle brauchte vor der Impfung 0·34 ccm H_2SO_4,
„ „ nach 34 Tagen 0·38 „ „
sonach Gehalt der Gelatine an NaOH = 0·0152 Procent.

II. Controle brauchte vor der Impfung 0·83 ccm H_2SO_4,
„ „ nach 38 Tagen 0·78 „ „
sonach Gehalt der Gelatine an NaOH = 0·0312 Procent.

	I.		II.	
	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm
Sp. Cholera . .	z. Th. gut beweglich	3·08 H_2SO_4	nur wenig beweglich	4·19 H_2SO_4
Sp. Finkler . .	die meisten sehr bew.	2·07 „	vorzüglich beweglich	7·02 „
B. Metschnikoff.	noch sehr beweglich	1·71 „	noch gut beweglich	6·64 „
B. Emmerich .	noch lebende B.	1·92 „	noch lebende B.	1·13 „
B. Typhus . .	noch gut beweglich	1·43 „	sehr gut beweglich	1·06 „
B. Brieger . .	noch lebende B.	1·86 „	noch lebende B.	1·08 „
B. Ribbert . .	„	2·61 „	„	1·43 „
B. Milzbrand .	schlecht gewachsen	0·57 NaOH	„	0·70 „
B. Friedländer .	noch lebende B.	1·70 H_2SO_4	„	0·79 „
B. pyocyaneus .	sehr gut bewegl. B.	5·06 „	gut bewegliche B.	5·84 „
B. capsul. Pfeiffer	noch lebende B.	2·18 „	noch lebende B.	1·21 „
M. tetragenus .	fast nicht gewachsen	0·02 NaOH	noch lebende M.	0·44 „
Sp. Denecke . .	sehr bewegliche B.	4·11 H_2SO_4	sehr bewegliche B.	4·72 „
B. subtilis. . .	vorzügl. bewegl. B.	neutral	noch gut beweglich	0·65 „
B. wurzelförmig	fast nicht gewachsen	„	wenig beweglich	0·68 „
B. megaterium .	noch bewegl. B.	1·03 H_2SO_4	kaum beweglich	2·57 „
B. Trommelschl.	noch lebende B.	0·89 „	noch lebende B.	2·10 „
B. Milchsäure .	„	2·19 „	„	0·92 „
Weisse Hefe . .	noch lebende Hefe	1·26 „	noch lebende Hefe	0·46 „

Verbrauch an $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure, resp. Natronlauge für 10 ccm Rosolsäure-Agar.

I. Controle brauchte vor der Impfung 0·20 ccm H_2SO_4,
„ „ nach 47 Tagen 0·21 „ „
sonach Gehalt des Agar an NaOH = 0·0084 Procent.

II. Controle brauchte vor der Impfung 0·64 ccm H_2SO_4,
„ „ nach 35 Tagen 0·63 „ „
sonach Gehalt des Agar an NaOH = 0·0256 Procent.

	I.		II.	
	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm	Zustand der Cultur nach dem Versuche	Verbrauch ccm
Sp. Cholera	noch einzelne bewegl.	1·21 H_2SO_4	noch gut bewegl. Sp.	1·22 H_2SO_4
Sp. Finkler-Prior	„	0·95 „	„	0·70 „
B. Metschnikoff	noch vorzügl. bewegl.	1·28 „	„	1·43 „
B. Emmerich	noch lebende B.	0·91 „	noch lebende B.	1·12 „
B. Typhus	noch bewegliche B.	1·46 „	noch sehr bewegl. B.	1·05 „
B. Brieger	noch lebende B.	0·77 „	noch lebende B.	1·08 „
B. Ribbert	„	1·42 „	wenig noch lebende B.	1·26 „
B. Milzbrand	„	1·06 „	„	0·62 „
B. Friedländer	„	1·61 „	„	1·27 „
B. pyocyaneus	zumeist abgestorben	1·18 „	noch gut bewegl.	1·16 „
B. capsul. Pfeiffer	noch lebende B.	1·71 „	noch lebende B.	1·20 „
M. tetragenus	fast nicht gewachsen	0·20 „	fast nicht gewachsen	neutral
Sp. Denecke	zumeist abgestorben	1·46 „	noch gut bewegl. Sp.	1·23 „
B. subtilis	noch mässig bewegl.	0·16 „	noch gut bewegl.	0·45 „
B. wurzelförmig	zumeist abgestorben	0·21 „	einige mässig bewegl.	neutral
B. megaterium	noch typisch bew. B.	1·66 „	noch typisch bewegl.	0·76 „
B. Trommelschl.	noch lebende B.	0·81 „	noch lebende B.	0·81 „
B. Milchsäure	„	1·86 „	„	1·08 „
Weisse Hefe	noch lebende Hefe	0·55 „	noch lebende Hefe	0·49 „

giftigen Wirkungen, die Rosolsäure als Phenol zu äussern vermag, zeigen sich mehr oder weniger bei den übrigen von mir untersuchten Arten; dabei ergeben sich jedoch sehr bemerkenswerthe Unterschiede. B. subtilis, wurzelförmiger, megaterium und trommelschlägerförmiger wachsen mitunter nur dürftig oder fast nicht; wachsen sie aber doch, so entfärben sie ganz allmählich die Rosolsäurebouillon unter völligem Verschwinden des Farbstoffes. Mag sich Alkali oder Säure als Product finden, die Rothfärbung der Bouillon ist durch nichts mehr hervorzurufen; es haben somit die genannten Arten die Rosolsäure thatsächlich aufgezehrt. Die übrigen vier Arten, die ich untersucht habe, wirken auf Rosolsäure nur ausnahmsweise, wenn es nämlich bei dürftigem Wachsthume, wie bei Milzbrand in Versuch II nur zur Bildung von Säure kommt, und in Folge dessen Entfärbung eintritt. B. pyocyaneus ruft in Folge der Bildung des Pyocyanins eine eigenthümliche Rothgelbfärbung hervor; reducirt aber nicht. M. tetragenus zeigt stets nur sehr dürftiges Wachsthum; weisse Hefe wächst gut, aber ohne Veränderung der Rosolsäure.

In Rosolsäuregelatine stellen sich die Reductionsvorgänge weniger energisch ein, so zwar, dass die anfängliche Entfärbung, die innerhalb 2—3 Tagen erst sichtbar ist, und die spätere Wiederfärbung nur bei Sp. Cholera, Finkler-Prior, B. Metschnikoff, Friedländer und Sp. Denecke eintritt. Consumption von Rosolsäure zeigen, wie in Bouillon, B. subtilis, wurzelförmiger, megaterium und trommelschlägerförmiger. In Versuch I war die Milzbrandcultur wegen Säurebildung farblos geworden. Ohne Wirkung waren Emmerich, Typhus, Brieger, Ribbert, capsulatus, tetragenus, Milchsäure und Hefe. Nach Cahen[1] wirken Typhus und Emmerich auch auf Lackmus nicht reducirend. B. pyocyaneus rief in Gelatine wie in Bouillon eine eigenthümliche gelbrothe Färbung hervor. Die Culturen von Emmerich, Typhus, Brieger, Ribbert, Friedländer, capsulatus, Denecke und Milchsäure vermögen den Farbstoff als solchen aufzunehmen und erscheinen nach längerer Zeit selbst rosenroth gefärbt.

In Rosolsäureagar ergeben sich genau dieselben Verhältnisse wie in Rosolsäurebouillon. Reducirend wirken gleichfalls Sp. Cholera, Finkler-Prior, B. Metschnikoff, Emmerich, Typhus, Brieger, Ribbert, Friedländer, capsulatus, Sp. Denecke und der Milchsäurebacillus; die Rosolsäure consumiren B. subtilis, wurzelförmiger, megaterium und trommelschlägerförmiger; ohne Wirkung sind Milzbrand, weil es auf Agar zur Bildung von Alkali kommt, pyocyaneus, bei dem die Bildung seines eigenen Farbstoffes sehr zurücktritt, M. tetragenus, bei dem in Versuch II Entfärbung bei neutraler Reaction des Agar nachweisbar war, und weisse Hefe. Die

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. II. S. 386.

Culturen von Emmerich, Typhus, Brieger, Ribbert, Friedländer, capsulatus, Denecke und Milchsäure sind ebenso, wie auf Rosolsäuregelatine, lichtröthlich gefärbt.

Der Zusatz von Rosolsäure giebt, wie sich durch Vergleich der Versuche in Bouillon und Rosolsäurebouillon herausstellt, für Bouillon als Nährboden Veranlassung zur Bildung grösserer Mengen von Stoffwechselproducten von Cholera, Finkler-Prior, Metschnikoff, Brieger, Ribbert, Milzbrand, Friedländer, pyocyaneus, capsulatus, tetragenus, Denecke, wurzelförmigen B., trommelschlägerförmigen und Milchsäure, somit von 14 unter 19 untersuchten Arten; schädigend wirkt Rosolsäure auf B. subtilis, megaterium und weisse Hefe; B. Emmerich und Typhus verhielten sich ziemlich indifferent dagegen. In Gelatine wird durch Rosolsäure das Wachsthum begünstigt, oder es verhielten sich die untersuchten Arten mindestens indifferent mit Ausnahme von Emmerich, Typhus, Brieger, tetragenus, subtilis, wurzelförmigen B. und weisser Hefe, die mit 7 unter 19 Arten weitaus die Minderzahl darstellen. In Agar ist das Verhältniss das entgegengesetzte, indem durch Rosolsäurezusatz nur das Wachsthum von Milchsäurebacillen begünstigt schien, indess alle anderen, 18 unter 19, sich entweder indifferent verhielten oder in ihrem Wachsthume geradezu beeinträchtigt waren.

Wie ich früher gezeigt habe, ist der kleinere oder grössere Alkaligehalt in den üblichen Nährböden von nachweislichem Einflusse auf die Menge der Stoffwechselproducte. Für die mit Rosolsäure versetzten Nährböden ergiebt sich in dieser Richtung Folgendes:

Wie in Bouillon so wirkt auch in Rosolsäurebouillon die Erhöhung des Alkaligehaltes nahezu ausnahmslos nicht begünstigend auf das Wachsthum. Bei Sp. Denecke und B. megaterium war das in den untersuchten Culturen allerdings der Fall; Cholera, Finkler-Prior, Metschnikoff, Emmerich, Ribbert, Friedländer, capsulatus, tetragenus und subtilis verhielten sich dem Alkaligehalte gegenüber so ziemlich indifferent; die übrigen Arten (8 unter 19) waren in ihrem Wachsthume beeinträchtigt.

In Rosolsäuregelatine zeigten von 19 Arten 8, nämlich Emmerich, Typhus, Brieger, Ribbert, Friedländer, capsulatus, Milchsäurebacillus und weisse Hefe bei höherem Alkaligehalte kein besseres Wachsthum; die anderen 11 Arten, somit noch immer die Mehrzahl, entsprachen der für Gelatine gefundenen Regel und entwickelten sich bei mässig höherem Alkaligehalte besser. Wegen der nicht völligen Uebereinstimmung der in Gelatine und Rosolsäuregelatine gewonnenen Resultate sei es nochmals gestattet, an die giftigen Wirkungen der Rosolsäure zu erinnern.

Bei dieser Gelegenheit kann ich nicht umhin, darauf hinzuweisen, wie leicht bei der Deutung der Versuchsergebnisse Fehlschlüsse gemacht

werden können. Pöhl hatte (a. a. O.) wegen der stark zerstörenden Wirkung sauerstoffreicher Körper, wie Wasserstoffsuperoxyd, Kaliumpermanganat, auf Ptomaïne vorgeschlagen, die genannten Substanzen in passender Form in den Darm eingeführt als therapeutische Mittel bei Choleraerkrankungen zu versuchen. Wie sich aus meinen Versuchen ergiebt, wird durch Sauerstoffzufuhr die Lebensthätigkeit der Choleraspirillen geradezu gesteigert, und brauchte ich zur Sättigung der gebildeten Ptomaïnmengen in Bouillon 1·79 ccm H_2SO_4, in Rosolsäurebouillon 2·73 ccm, in Gelatine 3·67 ccm, in Rosolsäuregelatine 4·19 ccm; nur in Agar (Versuch III) und Rosolsäureagar (Versuch II) waren die betreffenden Mengen ziemlich gleich, nämlich 1·32 ccm gegen 1·22 ccm. Der Vorschlag Pöhl's hätte sonach recht wohl das Gegentheil von dem, was er bezweckte, herbeiführen können; er scheint indess nicht ausgeführt worden zu sein.

In Rosolsäureagar scheinen bei höherem Alkaligehalte nur wenige der von mir untersuchten Arten besser zu gedeihen, nämlich nur B. Metschnikoff, Emmerich, Brieger und subtilis; Sp. Cholera, der trommelschlägerförmige B. und weisse Hefe verhielten sich ziemlich indifferent; dagegen folgten die übrigen (12 unter 19) der für Agar in dieser Beziehung gefundenen Regelmässigkeit.

Aus den vorstehend mitgetheilten Versuchen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Alle von mir untersuchten Bacterienarten geben bei günstigen Ernährungsverhältnissen alkalische Stoffwechselproducte; die Bildung von sauren Producten im Sinne Petruschky's findet nicht statt.

Die Menge der Stoffwechselproducte wächst, oder, was dasselbe sagt, die Existenzbedingungen für facultative Aërobien sind günstigere, wenn in Bouillon oder Agar der Alkaligehalt ein kleinerer, in Gelatine dagegen ein mässig grösserer ist.

Die Zufuhr von Sauerstoff, besonders durch sauerstoffübertragende Substanzen, wie eine solche in kleinen Mengen angewendete Rosolsäure ist, steigert in Bouillon und Gelatine die Menge der Stoffwechselproducte, ist somit für das Wachsthum gewisser Mikroorganismen förderlich; in Agar hat Rosolsäure zumeist einen das Wachsthum schädigenden Einfluss.

Die von Löffler entdeckte Methode der Färbung der Geisseln und Hüllen von Bacterien kann mit den Stoffwechselproducten nicht in Zusammenhang gebracht werden, sondern müssen die in den Löffler'schen Beizen erforderlichen Zusätze von Alkali oder Säure mit der Ungleichartigkeit der Zusammensetzung des Hüllen- und Geisselprotoplasma zusammenhängen; die Hüllsubstanz kann somit nicht eine chemische Ver-

bindung sein, sondern jeder Beize muss ein anders zusammengesetztes Protoplasma entsprechen.

Nach der von Wiesner[1] aufgestellten Theorie über die Elementarstructur der lebenden Substanz muss in den Plasomen, aus denen sich ähnlich verhaltende Mikroorganismen — reducirend wirkende, indifferente — bestehen, die Anwesenheit gewisser gleicher Elementargruppen, d. h. Gruppen von NH, NH_2, COH u. s. w. angenommen werden; in anderen, in ihrem Verhalten verschiedenen Mikroorganismen sind bezüglich des Vorkommens, der Zahl, wohl auch der Lagerung solcher Gruppen im Plasom Unterschiede anzunehmen.

Meinem sehr geehrten Herrn Collegen Professor Weichselbaum, in dessen Laboratorium ich diese Arbeit ausgeführt habe, sage ich an dieser Stelle für die freundlichst gestattete Benutzung seiner Arbeitsräume meinen besten Dank.

Wien, 30. April 1892.

---

[1] *Die Elementarstructur und das Wachsthum der lebenden Substanz.* Wien 1892.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität zu Breslau.]

Ueber Festigung von Versuchsthieren gegen die Toxine der Typhusbacillen.

Von

Dr. H. Bitter,
Privatdocent und Assistent am hygienischen Institut zu Breslau.

Aus den Arbeiten von Beumer und Peiper[1] sowie von Chantemesse und Widal[2] geht hervor, dass man bei Versuchsthieren (Mäusen) durch successive Injection sehr kleiner, nicht tödtlicher Dosen von Typhusculturen allmählich eine ziemliche Toleranz auch gegen grössere, sonst tödtliche Mengen derselben Cultur erzielen kann.

Chantemesse und Widal sprechen geradezu von einer Immunität gegen Typhus.

Das Vorhandensein einer wirklichen Immunität konnte indessen in diesem Falle kaum glaubhaft erscheinen, da die Untersuchungen von Sirotinin[3] gezeigt haben, dass die Typhusbacillen sich im Körper der Versuchsthiere nicht zu vermehren vermögen. Schon in dieser Arbeit war festgestellt, dass die schädliche Wirkung der Typhusinjectionen auf die Thiere weniger durch die Bacillen selbst, als durch von diesen producirte Toxine bedingt ist, da von lebenden Bacillen befreite Culturen dieselbe Wirkung äusserten, wie solche mit lebenskräftigen Bacillen.

Es lag daher der Gedanke nahe, dass es sich bei den obenerwähnten Immunisirungen in erster Linie nur um eine erhöhte Toleranz der Mäuse gegen das Typhusgift — gewissermassen um eine Giftgewöhnung handelte. Diese Differenz zwischen eigentlicher Immunisirung und Gift-

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. I.
[2] *Ann. de l'Institut Pasteur.* T. I.
[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. I.

gewöhnung hat Herr Prof. Flügge bereits im Jahre 1888 auf das bestimmteste betont.[1]

Handelte es sich auch bei der Immunisirung gegen Typhus thatsächlich nur um eine Giftgewöhnung, so musste man mit sterilisirten Culturen ebenfalls Immunität erzielen können, und ferner musste die, sei es durch lebende, sei es durch sterile Culturen erzeugte Toleranz ebensowohl gegenüber der Injection lebender Typhusbacillen als gegenüber der Einverleibung der nur die Giftstfoffe enthaltenden Culturflüssigkeiten bestehen.

Schon im Jahre 1888 wurden derartige Versuche von Klikowicz im hiesigen hygienischen Institut angestellt. Dieselben ergaben das erwartete Resultat. Die einige Male mit kleinen Mengen sterilisirter Typhusculturen vorbehandelten Mäuse blieben nach Injection der mehrfachen Menge der sonst tödtlichen Dosis sowohl von lebender Typhuscultur, wie auch von nur die Giftstoffe enthaltenden Flüssigkeiten gesund. Diese so erzielte „Immunität" hielt mindestens einige Wochen an. Leider wurde Herr Kliokwicz an der längeren Beobachtung der Versuchsthiere und an der Beendigung seiner Arbeit verhindert.

Diese gesteigerte Toleranz des thierischen Körpers gegen ein von Bacterien erzeugtes Gift schien mir eine höhere Beachtung zu verdienen, als von Behring und Kitasato nachgewiesen wurde, dass bei gegen Tetanus immunisirten Thieren das Blutserum direct Tetanusgift zerstörende Eigenschaften sowohl im Organismus selbst, wie ausserhalb desselben besitzt. Behring und Kitasato haben für die Bezeichnung eines solchen Zustandes sehr passend den Ausdruck „Giftfestigung" gewählt. Es erschien wünschenswerth, zu untersuchen, ob nicht bei den an das Typhusgift gewöhnten Thieren ähnliche Verhältnisse obwalten, ob nicht auch hier das Ertragen höherer Dosen dadurch bedingt ist, dass die Säfte des Thieres die Fähigkeit erlangen, das Gift direct zu zerstören. War dieses der Fall, so schien es wünschenswerth, Thieren einen möglichst hohen Grad von Giftfestigung zu geben, um eventuell das antitoxinhaltige Serum derselben auf seine therapeutische Verwerthbarkeit zu prüfen.

Nach diesem Plane habe ich im Laufe der letzten Monate eine Reihe von Versuchen angestellt. Dieselben sind allerdings nicht so weit gediehen, wie ich sie zu führen gedachte. Wenn ich heute schon kurz ihre Resultate mittheile, so geschieht das hauptsächlich deshalb, weil neuerdings von anderer Seite, wenn auch auf verschiedenem Wege, ähnliche Ergebnisse, wie die meinigen erzielt sind. Auch scheint mir eine Fortführung der Versuche auf dem von mir betretenen Wege kaum angezeigt,

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. IV. S. 220.

weil die neueren Methoden von Brieger, Kitasato und Wassermann[1] anscheinend weit leichter und gefahrloser für die Versuchsthiere zum Ziele führen. —

Als Versuchsthiere wählte ich mit Rücksicht auf die später vorzunehmende Prüfung der antitoxischen Wirkung des Serums Kaninchen, da bei Mäusen zu geringe Mengen Blut gewonnen werden.

Zunächst war allerdings festzustellen, ob sich Kaninchen überhaupt gegen das Gift festigen lassen. Es war dazu nöthig eine grössere Anzahl von Thieren gleichzeitig in Behandlung zu nehmen, da bei der starken Wirkung des Typhusgiftes immerhin ein grosser Verlust an Thieren während der Behandlung zu befürchten stand.

Ferner musste für ein Injectionsmaterial von stets gleichem Wirkungswerth gesorgt werden. Letzteres liess sich am sichersten dadurch erreichen, dass ich mir die ganze, voraussichtlich zu den Versuchen nöthige Menge auf einmal herstellte.

Da ich im Anfang meiner Untersuchungen der Ansicht war, dass eine wirkliche Gewöhnung an das Gift erzielt werden müsse, dass also das Gift selbst das wirksame Princip in den Culturen sei, so suchte ich eine möglichst toxinreiche Flüssigkeit zu erhalten.

Durch Chamberland- oder Kieselguhrfilter filtrirte Culturen erwiesen sich als weniger giftig wie nicht filtrirte, Bouillonculturen etwas weniger wirksam wie eine Bacillensuspension von schrägen Agar-Agarflächen in wenig Kochsalzlösung. Es schien daher, dass der Giftstoff wesentlich in den Bacillen enthalten sei.

Da das Gift der Tuberkelbacillen sich durch Glycerin aus den Bacillenleibern extrahiren lässt, so versuchte ich die Herstellung einer haltbaren Toxinlösung auf einem ähnlichen Wege, wie ihn Koch zur Bereitung des Tuberculins angegeben hat.

Zwei Liter Rindfleischbouillon mit 5 Procent Glycerinzusatz wurden zu je 200 ^{ccm} in grosse Erlenmeyer'sche Kolben vertheilt, so dass die Flüssigkeit etwa 2 ^{cm} hoch den Boden bedeckte, und mit Typhusbacillen besät. Nach 14 tägigem Wachsthum bei 30° C. wurden die Kolben aus dem Brütofen genommen und zu einem derselben die Aufschwemmung (in 50 ^{ccm} Kochsalzlösung) von 25 14 Tage alten Typhusculturen auf schrägen Gelatineflächen hinzugefügt.

Um nun eine möglichst concentrirte Lösung des Giftes zu erhalten, sollte die ganze Bouillonmenge sammt der zugesetzten Aufschwemmung auf den zehnten Theil eingedampft werden. Dabei konnte dann auch durch das allmählich concentrirter werdende Glycerin eine Auslaugung

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XII.

der Bacillenkörper stattfinden. Von der Anfangs beabsichtigten Eindampfung auf dem Wasserbad nahm ich Abstand, weil mir dabei die Giftwirkung schwächer zu werden schien, vielmehr entschied ich mich für die Vornahme der Concentration im Vacuum bei 30° C.

Ich benutzte dabei folgenden einfachen Apparat, welcher aus den in jedem Laboratorium befindlichen Utensilien leicht zusammenzusetzen ist und allen Anforderungen entspricht.

Die zu concentrirende Flüssigkeit wird in einer Menge von 200 ccm in einen etwa 1 Liter fassenden, starkwandigen Erlenmeyer'schen Kolben gebracht, der kurz unterhalb des Halses einen längeren seitlichen Ansatz besitzt. Der Hals des Kolbens wird dann durch einen Kautschukstopfen verschlossen, in dessen Bohrung sich ein gut schliessender Glashahn befindet. Dieser Kolben wird in einen Blechtopf von solcher Höhe gesetzt, dass sich der obere Rand des Kolbenhalses noch unterhalb des Topfrandes befindet. Den seitlichen Ansatz des Kolbens führt man durch einen in einem Tubus der Seitenwand des Topfes befindlichen, durchbohrten Kautschukstopfen nach aussen und verbindet ihn dann luftdicht mit dem oberen Ende einer unterhalb des Topfes aufgestellten gläsernen Kühlschlange. Das untere Ende der Kühlschlange ist durch einen Kautschukstopfen ebenfalls luftdicht in dem Halse einer grossen starkwandigen Saugflasche (mit seitlichem Ansatz) befestigt. Der Ansatz dieser Saugflasche wird mit einer guten Wasserstrahlluftpumpe (mit Rückschlagsventil) und zugleich vermittelst T-Rohr mit einem Vacuummanometer verbunden.

Nunmehr wird der Blechtopf bis kurz unterhalb des oberen Randes der Saugflasche mit etwa 30° warmem Wasser gefüllt und durch eine untergesetzte kleine Flamme auf dieser Temperatur erhalten. Bei einer derartigen Anordnung werden auch der seitliche Ansatz, durch den die Dämpfe abziehen sollen, und der Hals der Flasche auf dieselbe Temperatur erwärmt, wie die zu concentrirende Flüssigkeit, so dass an diesen Theilen keine Condensation von Dampf stattfinden kann.

Darauf wird der die Kühlschlange bespülende Wasserstrom und endlich die Luftpumpe in Thätigkeit gesetzt. Mit einer guten (z. B. Körting'schen) Pumpe hat man in 5 bis 10 Minuten ein Vacuum von 735 bis 740 mm erreicht. Zwischen 25 und 30° siedet dann die im Kolben befindliche Flüssigkeit lebhaft. Anfangs tritt starkes Schäumen auf, so dass sogar Flüssigkeit in die Kühlschlange gerissen werden kann. Man muss in diesem Falle den Glashahn im Halse des Kolbens etwas öffnen und so weit offen lassen, dass das Vacuummanometer etwa 10 mm sinkt. Das Sieden hört dann auf oder wird sehr schwach. Die Destillation geht aber dennoch lebhaft vor sich. Wenn die Flüssigkeit erst etwas concen-

trirt ist, so kann man ruhig wieder mit voller Luftleere arbeiten, da dann ein zu heftiges Sieden nicht mehr eintritt. Die in die Flasche eingefüllten 200 ccm sind in etwa zwei Stunden auf 20 ccm eingedickt. Alsdann wird ein Theil des Wassers aus dem Topf abgelassen, der Kolben herausgenommen, die concentrirte Lösung ausgegossen und wiederum 200 ccm Flüssigkeit in den Kolben eingefüllt. Auf diese Weise kann man in verhältnissmässig kurzer Zeit grosse Mengen Flüssigkeit concentriren. Mehr wie 200 ccm zur Zeit in einen Literkolben einzufüllen, ist nicht angängig, da sonst auch bei mässiger Schaumbildung Flüssigkeit übergerissen wird.

Meine Typhusculturen habe ich so auf etwa den zehnten Theil eingedampft. Da die Lösung dann 50 Procent Glycerin enthielt, so war sie vor Zersetzung hinreichend geschützt. Ich habe sie dann noch durch Kieselguhrfilter von den darin befindlichen Bacillenleibern getrennt und erhielt etwa 200 ccm einer klaren, braungelben Lösung. Die Lösung erwies sich in der Folge trotz Monate langer Aufbewahrung in ihrem Wirkungswerth unverändert.

Es handelt sich nunmehr darum, die Stärke ihrer Wirkung auf Kaninchen festzustellen. Da ich schon früher gefunden hatte, dass das Typhusgift vom Unterhautzellgewebe auf Kaninchen nur langsam und in sehr grossen Dosen wirkt, es mir aber für meine Versuche vor allem auf eine intensive Wirkung des Giftes ankam, so wählte ich die intravenöse Applicationsweise. Diese hatte schon Sirotinin für Kaninchen am wirksamsten gefunden.

Meine mittelgrossen Kaninchen (zwischen 1200 und 1700 grm schwer) reagirten schon mit sehr deutlicher Erkrankung auf 0.2 bis 0·3 ccm, ja einzelne gingen an dieser Dosis schon zu Grunde. 0·5 ccm waren oft, 0·7 ccm immer tödtlich und zwar innerhalb 3 bis 15 Stunden. Die Krankheitssymptome selbst deckten sich vollständig mit den von Sirotinin beschriebenen, so dass ich auf die bei diesem Forscher gegebene Schilderung verweisen kann.

Es war noch die Frage zu entscheiden, ob das den Thieren einverleibte Glycerin nicht schon an sich schädigend wirkte. Ich habe daher 5 procentige Glycerinbouillon in derselben Weise eingedampft wie die Culturflüssigkeiten und davon mehreren Kaninchen je 1 ccm intravenös injicirt. Keines zeigte irgend welche Krankheitserscheinungen.

Nunmehr begann ich mit den Gewöhnungsversuchen.

Zunächst bekamen 20 Kaninchen je 0·1 ccm der Giftlösung. Nach einigen Stunden zeigten sich alle etwas krank. Bei einigen traten breiige Darmentleerungen auf. Ein kleines Kaninchen von 830 grm Gewicht stirbt nach 17 Stunden. Die übrigen Thiere sind am nächsten Tage wieder munter und fressen gut.

Nach 8 Tagen bekommen dieselben wieder 0·1 ccm. Die Krankheitserscheinungen sind sehr gering, bei einzelnen gar nicht ausgesprochen.

Bei den folgenden Injectionen machte sich der Uebelstand bemerklich, dass die zur Injection verwendeten Ohrvenen theilweise verödet waren. Doch liessen sich immer andere zur Injection geeignete oberflächliche Venen finden. So konnte statt der gewöhnlich benutzten äusseren die innere Randvene gewählt werden. Ferner erweiterten sich auf compensatorischem Wege sonst unscheinbare Verbindungsäste. Ausserdem wurde zwischen beiden Ohren regelmässig abgewechselt. Wenn auch bis zehnpfennigstückgrosse Partieen des Ohres bei manchen Thieren in Folge der Thrombose nekrotisch wurden, so brauchte ich doch nie bei einem Thiere, mangels einer geeigneten Vene, die Injection auszusetzen.

Bei der dritten Injection bekamen die Thiere 0·2 ccm. Die Krankheitserscheinungen waren wieder etwas stärker ausgesprochen, doch hatten sich am nächsten Tage alle Thiere erholt.

Nach 8 Tagen wieder 0·2 ccm. Wenig Krankheitssymptome.

Nach 8 Tagen 0·4 ccm. Deutliche Krankheitssymptome. Breiige Entleerungen bei einzelnen Thieren. Nach 15 bis 18 Stunden sind 2 Thiere todt.

Nach 8 Tagen 0·4 ccm. Krankheitssymptome geringer. Am nächsten Tage sind alle Thiere gesund.

Nach 8 Tagen 0·6 ccm. Vor der Injection wurden die Thiere gewogen; die meisten haben an Gewicht zugenommen. Starke Gewichtsabnahme nur bei einem Thier, das eine grosse Geschwulst in der Leistenbeuge zeigt. Krankheitssymptome nach dieser Injection bei den meisten Thieren unbedeutend. Im Laufe der Woche stirbt das Kaninchen mit der Geschwulst. Ebenso ein anderes aus unbekannter Ursache.

Nach 8 Tagen 0·6 ccm. Mässige Krankheitssymptome bei den meisten Thieren. Zwei sind kränker, zeigen breiige Entleerungen. Nach 24 Stunden alle munter.

Nach 8 Tagen 0·6 ccm. Die meisten Thiere reagiren wenig. Einzelne scheinen etwas krank. Eins stirbt nach 20 Stunden.

Am folgenden Tage sind die übrigen wieder munter. Im Laufe der Woche stirbt ein Thier aus unbekannter Ursache.

Nach 4 Tagen 0·6 ccm. Geringe Krankheitssymptome.

Nach 8 Tagen 0·8 ccm. Acht Thiere (von 13) nach der Injection munter. Die übrigen werden mehr oder weniger krank. Von den stärker erkrankten sterben im Laufe der Nacht zwei. Die übrigen erholen sich.

Nach 8 Tagen 1·0 ccm. Die meisten Thiere krank. Nach ca. 20 Stunden drei todt.

Am folgenden Tage sind die übrigen ziemlich munter.

Nach 8 Tagen 1·0 ccm. Einzelne Thiere krank. Eins todt nach ca. 20 Stunden.

Zwei Thiere müssen wegen hochgradigem Favus (verbunden mit starker Abmagerung) von den übrigen abgesondert werden. Sie sind im Laufe von 14 Tagen beide gestorben.

Die übrigen fünf Thiere erhalten nochmals 1·0 ccm. Sie werden etwas krank, erholen sich aber rasch.

Zugleich erhalten zwei frische nicht behandelte Kaninchen, das eine 0·7, das andere 1·0 ccm der Giftlösung.

Beide sind bald nach der Injection sehr krank; das eine stirbt nach 8, das andere nach ca. 12 Stunden.

Da ich nun schon früher festgestellt hatte, dass bei Kaninchen 0·7 bis 1·0 ccm der Giftflüssigkeit in allen Fällen tödtlich wirkten, so war es zweifellos, dass die fünf vorbehandelten Thiere eine gewisse grössere Widerstandsfähigkeit gegen das Gift erlangt hatten.

Wird nun diese grössere Widerstandsfähigkeit thatsächlich durch eine antitoxische Wirkung des Serums der Thiere bedingt? Wie die folgenden Versuche zeigten, ist dem allerdings so.

Einem der fünf giftgefestigten Kaninchen wurden aus der Carotis ca. 30 ccm Blut entzogen und 12 Stunden an einen kühlen Ort zur Abscheidung des Serums gesetzt. Das Serum wurde dann abpipettirt und 10 ccm desselben mit der gleichen Menge der in den Versuchen benutzten Typhusgiftlösung gemischt. Die Mischung liess ich 12 Stunden im Eisschrank stehen und injicirte dann einem Kaninchen davon 2 ccm in die Ohrvene. Dasselbe zeigte weder bald nach der Injection, noch an den folgenden Tagen irgendwelche Krankheitserscheinungen. Es hatte also 1 ccm der Giftlösung, welche sonst stets tödtlich wirkt, keinerlei Wirkung gehabt.

Zur Controle wurden 10 ccm Serum von einem normalen Kaninchen ebenfalls mit 10 ccm Giftlösung versetzt und 12 Stunden im Eisschrank gehalten. 2 ccm dieser Mischung machten ein damit injicirtes Kaninchen schon nach kurzer Zeit schwer krank und tödteten es prompt innerhalb 12 bis 15 Stunden.

Dadurch ist als erwiesen zu betrachten, dass das Blut der an das Gift gewöhnten Thiere eine antitoxische Substanz enthält.

Dass es sich in meinen Versuchen um eine wirkliche Gewöhnung, bezw. um eine Bildung antitoxischer Stoffe als directe Folge der Einfuhr des Giftes in stets steigender Dosis handelt, wie ich zu Anfang a priori zu glauben geneigt war, muss nach den neuen Resultaten von Brieger, Kitasato und Wassermann einigermassen zweifelhaft erscheinen.

Die von diesen Forschern statuirte Annahme einer Verschiedenheit der immunisirenden resp. zur Bildung von Antitoxin im Körper Anlass gebenden Stoffe und der eigentlichen Toxine wird durch die beigebrachten thatsächlichen Versuchsergebnisse entschieden wahrscheinlich gemacht.

Aus diesem Grunde ist auch wohl die von mir benutzte Methode zur Erreichung der Giftfestigung, weil hier die Wirkung der Toxine nicht ausgeschaltet ist, praktisch zur Gewinnung von Heilserum etwa, kaum verwendbar, um so mehr, als die mehrfach genannten Forscher schon anscheinend weit sicherer zum Ziele führende Wege gefunden haben.

Indessen für das theoretische Verständniss der ganzen Frage schien mir die Mittheilung meiner Resultate doch nicht ohne Werth zu sein.

Zur Frage der Identität von Varicellen und Pocken.

Von

Dr. **M. Freyer,**
Kreisphysikus und Dirigent der Königl. Impfanstalt zu Stettin.

Als ich im verflossenen Jahre aus einem Referate[1] ersah, dass von Hochringer in Wien wieder von Neuem für die Identität von Pocken und Varicellen eingetreten wird,[2] nahm ich mir vor, dieser Frage bei nächster Gelegenheit durch das Experiment näher zu treten.

Bekanntlich wird seit neuerer Zeit die Frage der Identität zwischen Vaccine und Variola wieder ernstlicher ventilirt, und seitdem es in Deutschland und in der Schweiz bereits vielfach gelungen ist, den Inhalt der Pusteln von Variola vera derartig mit Erfolg auf Kälber zu übertragen, dass von den hier entstandenen Pocken in erfolgreicher und in keinerlei unterschiedlicher Weise sowohl auf Kälbern, als auch auf Menschen weitergeimpft worden ist, wird, in Deutschland wenigstens, kaum noch Anstand genommen, die Identität von Variola und Vaccine, oder nenne man es eine Umwandlung der Variola in Vaccine, anzuzweifeln. Unzweifelhaft ist jedenfalls diejenige Beziehung zwischen Variola und Vaccine, nach welcher die eine gegen die andere immun macht.

Analog den Versuchen, den Inhalt echter Pocken auf Kälber zu übertragen, habe ich, nachdem auch mir diese Uebertragung gelungen war, den Bläscheninhalt von Varicellen auf ein Kalb übergeimpft, jedoch, wie ich gleich vorweg sagen will, mit negativem Erfolg.

Die erfolgreiche Uebertragung von Variola vera war geschehen, indem der Pockeninhalt in einige Tropfen Glycerin aufgenommen, mit diesem

---

[1] *Fortschritte der Medicin.* 1891. Bd. IX. Nr. 5. S. 219.

[2] Zur Identitätsfrage der Pocken und Varicellen. *Centralblatt für klinische Medicin.* 1890. Nr. 43.

im Mörser verrieben und dann in üblicher Weise durch seichte Schnitte dem Kalbe eingeimpft worden ist. Es entstanden dann an mehreren Stellen charakteristische Pocken, von denen ein weiteres Kalb geimpft und so ein Stamm zur Fortzüchtung angelegt wurde.

Den Bläscheninhalt von Varicellen entnahm ich am 14. März d. J. einem etwa 14jährigen Mädchen, das zu $1^1/_2$ Jahren mit Erfolg geimpft, und vor etwa fünf Monaten ebenfalls mit Erfolg wiedergeimpft worden war. Es hatte sich seit etwa zwei Wochen in hiesiger Stadt, in der seit Jahr und Tag kein einziger Fall von echten Pocken vorgekommen, dagegen, wie überall, öfters Varicellen auftreten, aufgehalten und vor drei Tagen die ersten Knötchen und Bläschen am Körper bemerkt. Nach Beschaffenheit der letzteren war an ihrer Varicellen-Natur kein Zweifel. Den Inhalt aus einigen 20 solcher Bläschen, der im Allgemeinen etwas graugelblich, jedenfalls getrübt und zähschleimig aussah, verrieb ich nun in analoger Weise im Mörser mit einigen Tropfen Glycerin und verimpfte die Mischung unmittelbar auf ein Kalb. Nach 2×24 Stunden, nach welcher Zeit sonst schon eine deutliche Pockenbildung bei der Vaccination zu erkennen ist, war hier an den meisten Strichen wohl eine Reactionsröthung, an einzelnen Strichen jedoch auch eine solche nicht zu bemerken. Nach 3×24+5 Stunden war die Reactionsröthung fast vollständig geschwunden, nur zwischen den Impfstrichen zeigte sich noch stellenweise etwas Röthung der Haut. Zwischen dem dritten und vierten Impftage trat etwas Diarrhoe ein und Temperatursteigerung um einige Zehntel Grad. Am folgenden Tage jedoch waren auch diese Erscheinungen gewichen und am sechsten Impftage war von der Impfung keine Spur mehr zu erkennen.

Am achten Impftage nun wurde dasselbe Kalb mit Vaccine, die auf einem anderen Kalbe bereits als wirksam erprobt war, geimpft. Diese Impfung erwies sich in üblicher Weise ebenfalls wirksam und ergab eine reichliche Ernte an Pockenstoff.

Es war somit weder gelungen, aus dem Bläscheninhalte der Varicellen irgend etwas Bläschenartiges, geschweige irgend etwas der Vaccinepustel Aehnliches zu erzeugen, noch vor Allem, das damit geimpfte Kalb gegen die Vaccination immun zu machen. Letzteres hätte geschehen müssen, wenn mit der Varicellenimpfung überhaupt eine Einwirkung auf das Impfthier ausgeübt worden wäre.

Bei der diesjährigen öffentlichen Impfung hatte ich zudem Gelegenheit, wiederholt Kinder zu impfen, die soeben erst die Varicellen überstanden hatten, einige dieser Kinder waren sogar noch mit leichten Borken der eingetrockneten Varicellen behaftet. Bei allen diesen Impf-

lingen war die Impfung von vollem Erfolg, die vorzüglichsten Vaccinepusteln darbietend, während zwei Impflinge an den Varicellen sogar erkrankten, als bereits die Vaccination in Wirkung getreten war.

Aus allen diesen Thatsachen, vor allem aber aus der Erwägung, dass es gelingt, Variola vera auf Kälber mit Erfolg zu übertragen und einen der Vaccine identischen Stoff zu erzeugen, während dies mit dem Inhalte der Varicellenbläschen nicht gelingt, ist der Schluss zu rechtfertigen, dass Varicella und Variola vera genetisch nicht identische Krankheiten sind.

[Aus dem Institute für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Beiträge zur Streptokokkenfrage.

Von

Dr. von Lingelsheim.

Während meiner Thätigkeit als Unterarzt auf der Station von Hrn. Stabsarzt Behring unter der Oberleitung von Hrn. Geheimrath Koch hatte ich Gelegenheit, die in meiner früheren Arbeit über Streptokokken gesammelten Erfahrungen an weiterem Materiale zu prüfen und durch neue Beobachtungen zu ergänzen. Die folgenden Mittheilungen sollen einen kurzen Bericht hierüber abgeben.

Reichliches Untersuchungsmaterial lieferte mir zunächst eine grössere Anzahl von Anginen, die in der Zeit von ca. sechs Wochen (September bis Mitte October 1891) aufgenommen wurden und deren bacteriologische Untersuchung ich im Auftrage von Hrn. Geheimrath Koch vornahm. Mit einigen später noch hinzukommenden handelte es sich im Ganzen um 22 Fälle.

Die grösste Anzahl der Patienten stand in jugendlichem Alter (15 bis 25 Jahre) und war in 90 Procent zum ersten Male von der Krankheit befallen.

Ueber die Entstehungsursache der Erkrankung liess sich nie etwas Positives feststellen, weder aus dem, was die Kranken selbst hierüber annahmen, noch aus dem, was sich aus ihren sonstigen Angaben ergab. Eine Ansteckung von Person zu Person liess sich in keinem Falle nachweisen. Auch eine Herderkrankung war nicht anzunehmen, weil die Personen aus den verschiedensten Theilen Berlins stammten.

Ein längere Zeit dauerndes Kranksein vor der Aufnahme liess sich nur in einem Falle nachweisen, wo eine schwerere phlegmonöse Entzündung des peritonsillären Gewebes mit Ausgang in Abscedirung, anscheinend in Folge vorausgehender schwerer Angina, vorlag.

Sonst hatte die Erkrankung ganz plötzlich eingesetzt und zwar meist unter Hervortreten allgemeiner Erscheinungen, namentlich Kopfschmerz, Mattigkeit, Frost. Nur in zwei Fällen von Tonsillarabscess und in drei leichten Fällen ohne Belag im Rachen waren von vornherein die localen Erscheinungen in den Vordergrund getreten.

Der Krankheitsverlauf war im Allgemeinen ein leichter. Temperaturen über 39° C. wurden nicht beobachtet. Kopfschmerz bestand meist bis zur Entfieberung fort, die am vierten, häufig auch schon am zweiten und dritten Krankheitstage eintrat. Milztumor fehlte in allen Fällen, einmal wurde Herpes labialis beobachtet.

Die localen Beschwerden bestanden, wie immer, in stechenden Schmerzen im Halse, besonders beim Schlucken. In dem schon erwähnten schwereren Falle von phlegmonöser Entzündung bestanden ausserdem Ohrensausen und hohe Druckempfindlichkeit in der Gegend des Kieferwinkels.

Die Tonsillarabscesse wiedernm machten sich hauptsächlich bemerklich durch die Schwierigkeit bei der Kieferöffnung und dyspnoische Erscheinungen.

Was nun den localen Befund betrifft, so fanden sich in drei von den 22 zur Untersuchung gekommenen Fällen nur entzündliche Röthung und starke Schwellung der Rachenorgane, namentlich auch der Tonsillen, ohne Belag. In acht Fällen zeigten sich die Lakunen der stark geschwollenen Tonsillen mit gelben Eiterpfröpfen bis zu Linsengrösse gefüllt. Siebenmal fanden sich confluirende Beläge auf den Tonsillen vor, die zum Theil auch auf Gaumensegel und Zäpfchen übergingen. Bei vier Kranken waren dieselben von grau-gelblicher Farbe, weicher Consistenz und leicht entfernbar, während sie bei den übrigen drei etwas derber erschienen und bei ihrer Entfernung eine wunde Schleimhautfläche zurückliessen. Hieran schliesst sich mit gleichem Befunde ein Fall von nekrotisirender Scharlachangina und drei Fälle, wo ein Gaumensegel durch eine fluctuirende Geschwulst vorgewölbt war. Bei den letzteren bestand wiederum einmal eine weiter ausgebreitete phlegmonöse Entzündung der benachbarten Theile, die sich als derbe Infiltration von aussen durchfühlen liess. Die Submaxillardrüsen waren mit Ausnahme der drei erwähnten leichten Fälle ohne Belag immer geschwollen.

Bei der bacteriologischen Untersuchung dieses Materiales zeigte es sich nun, dass neben der technisch exacten Ausführung vor Allem auch die richtige Wahl des Zeitpunktes in Betracht kam. War das Fieber im Schwinden, die localen Erscheinungen im Rückgange, so waren die Resultate ganz andere, als auf dem Höhepunkte der Erkrankung. Das liess sich leicht durch vergleichende Untersuchungen an demselben Kranken

feststellen. Nur ganz frische Fälle mit acut fieberhaftem Beginn und nicht zu kärglichen Entzündungsproducten eignen sich für die bacteriologische Untersuchung.

Die Methode der Untersuchung betreffend möchte ich zunächst auf die Unzulänglichkeit der bloss mikroskopischen Betrachtung des Belages hinweisen. Dieselbe ist ja zur vorläufigen Orientirung event. auch zur Unterscheidung von Diphtherie ganz brauchbar, zur differentiellen Diagnose der vorgefundenen Organismen aber, namentlich der Kokken unter einander, völlig unbrauchbar. Ich will hier nur auf die Eigenthümlichkeit z. B. der Streptokokken hinweisen, dass sie häufig im thierischen Körper gar nicht in Ketten auswachsen, sondern sich nur in Diplokokken oder in unregelmässige Haufen zusammengeballt präsentiren.

Ausschlaggebend kann also hier nur der Culturversuch sein. Hierzu ist aber vor Allem die möglichste Entfernung der dem Belag nur äusserlich anhängenden Bacterien erforderlich. Zu diesem Zwecke liess ich die Patienten sich 2 bis 3 mal hinter einander mit einem antiseptischen Wasser, z. B. Jodtrichlorid 1 : 2000, ausspülen. Eine abtödtende Wirkung auf irgend welche Bacterien wird bei diesem Verfahren nicht erreicht. Die Hauptsache ist das mechanische Fortreissen durch eine Flüssigkeit, die selbst keine lebensfähigen Keime enthält.

War so der Rachen nach Möglichkeit gereinigt, so wurde schnell ein Partikelchen des Belages resp. Lakuneninhaltes auf schräge Agarröhrchen (Agarfleischwasser mit 1 Procent Pepton, 0·5 Procent Kochsalz, 2 bis 5 ccm Normallauge Alkalescenz) ausgestrichen. Gelatine ist hier ungeeignet, da manche Organismen, wie gerade die pathogenen Streptokokken, sich auf diesem Nährboden zu langsam entwickeln und erheblich gestört werden können, wenn auch nur einzelne verflüssigende Bacteriencolonieen sich ausbreiten. Selbstverständlich wurde auch das bekannte Verdünnungsverfahren benutzt, wonach mit derselben Oese mehrere Röhrchen bestrichen werden.

Die nach diesen Principien vorgenommenen Untersuchungen ergaben nun, dass in den Producten der Angina, sei es, dass es sich um flächenhafte Beläge oder lakunäre Pfröpfe handelte, wenn der Zeitpunkt der Abimpfung richtig gewählt war, eine Art von Bacterien absolut das Feld beherrschte, und dies waren Streptokokken. War das Resultat ein anderes, so handelte es sich um im Ablauf begriffene Erkrankungen. Hier fanden sich dann — es handelt sich um zwei Fälle — mehrere Arten von Bacterien vor. Nur ein einziges Mal fanden sich auch mehrere Staphylokokkencolonieen neben Streptokokken vor. Ich will an dieser Stelle nicht unerwähnt lassen, dass in den Fällen mit nekrotisirendem Charakter die Anzahl der Streptokokkencolonieen ceteris paribus eine ent-

schieden beträchtlichere war als bei den übrigen Formen, besonders auch der lakunären. Diphtheriebacillen fanden sich niemals vor.

Absolute Reinculturen von Streptokokken ergaben die Ausstriche des Eiters aus den drei Tonsillarabscessen.[1]

Weiteres Streptokokkenmaterial lieferten mir drei Fälle von puerperaler Sepsis. In dem einen dieser Fälle bestand neben hochgradigen Allgemeinerscheinungen diphtherische Endometritis und Colpitis. Ein Stückchen der diphtherischen Schleimhaut unter entsprechenden Cautelen entfernt und auf Agar ausgestrichen ergab eine Reincultur von Streptokokken. In dem zweiten Falle trat am 11. Tage des Wochenbettes der Tod unter den Erscheinungen einer foudroyanten Peritonitis ein. Hier wurden die Streptokokken aus dem Tubeneiter gezüchtet. Die bacteriologische Untersuchung eines Uterusthrombus von einer ebenfalls an Sepsis gestorbenen Wöchnerin lieferte den dritten Streptococcus aus dieser Kategorie von Erkrankungen.

Aus Erysipelen wurden dreimal die Streptokokken durch Cultur gewonnen und zwar zweimal aus einem excidirten Stückchen der Randzone, einmal aus dem Grunde einer Blase bei Erysipelas bullosum. In diesem letzteren Falle erwies sich der Blaseninhalt selbst bacterienfrei, wogegen ein kleines Partikelchen des serös durchtränkten Gewebes aus dem Grunde der Blase, mit starker Platinnadel entfernt, eine Reincultur von Streptokokken ergab.

Ich habe mehrfach bei Erysipelen versucht, der Streptokokken auf andere Weise als vermittelst der für den Patienten nicht sonderlich angenehmen Procedur der Excision von Hautstückchen habhaft zu werden, jedoch ohne Erfolg. So versuchte ich mehrfach durch Scarificationen der Randzone und Verarbeitung der hierbei gewonnenen serös-blutigen Flüssigkeit die Streptokokken zu gewinnen. Es ergab sich jedoch niemals ein positives Resultat, ebensowenig wie beim Aussäen grösserer Blutmengen. Die einzig sichere Methode scheint mir bis jetzt nur die Excision von Hautstückchen zu sein.

An die bisher genannten Krankheitsfälle, wo die Streptokokken allein das Feld beherrschen, schliessen sich nun solche an, wo man den Streptokokken nach Lage der Dinge nur eine mehr oder minder wichtige complicirende Bedeutung für den Gesammtprocess beimessen konnte.

---

[1] In einer Arbeit aus dem Jahre 1886, Nr. 17 der *Berliner klin. Wochenschrift*, über Angina lacunaris und diphtherica macht B. Fränkel auch Mittheilung über eigene bacteriologische Untersuchungen, nach denen sich in den Entzündungsproducten der Angina neben einem nicht verflüssigenden Micrococcus vorwiegend Staphylokokken vorfanden. Worauf die Verschiedenheit dieser Resultate von den meinigen beruht, lasse ich dahingestellt.

So wurden Streptokokken gezüchtet:

1. aus pneumonischem Sputum,
2. aus dem Sputum einer Person mit chronischer, fieberfreier Lungentuberculose,
3. aus dem Sputum eines hochfiebernden Phthisikers,
4. aus Pemphigusblasen,
5. aus dem Pleuraexsudat eines alten Phthisikers,
6. aus einem hepatisirten Lungenabschnitte einer Diphtherieleiche.

Einige von den hier genannten Streptokokken wurden mir schon in Reincultur von Herren des hiesigen Institutes behufs Vergleichung übergeben.

Ein besonderes Interesse verdient vielleicht die Geschichte des unter Nr. 29 der Tabelle aufgeführten Streptococcus als Beitrag zu den oft so unerklärlichen Fiebererregungen bei Phthisikern. Es handelte sich hier um einen Mann, der schon Jahre lang an chronischer Lungentuberculose litt, die aber im Ganzen immer fieberfrei verlaufen war. Während seines Aufenthaltes auf hiesiger Abtheilung bekam dieser Kranke plötzlich hohes Fieber, Fröste u. s. w., ohne nachweisbar gröbere Veränderung des physikalischen Lungenbefundes und ohne irgend eine sonst ersichtliche Ursache. Bei der Untersuchung des Sputums ergab sich nun, dass dasselbe überschwemmt war mit einer kleinen Kokkenart, die meist zu Diplokokken geordnet an einzelnen Stellen auch in grösseren Haufen lagen. Das Sputum hatte früher ausser Tuberkelbacillen keine Bacterien enthalten. Nach Rückkehr der Temperatur zur Norm, was in ca. fünf Tagen der Fall war, verschwanden auch die Kokken wieder vollständig. Vermittelst des Plattenverfahrens liessen sich Reinculturen der mikroskopisch beobachteten Kokken herstellen, bei deren weiterer Untersuchung sich denn ergab, dass wir es hier mit einem recht virulenten Streptococcus longus zu thun hatten.

Was nun die Eigenschaften der verschiedenen reingezüchteten Streptokokken betrifft, so vermag ich hier nur wenig zu sagen, was nicht schon in meinen früheren Mittheilungen über den Streptococcus longus enthalten ist.

Auch diesmal habe ich der Herstellung der Nährböden meine besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Es handelt sich hier in erster Linie um die flüssigen Nährböden, und bei diesen bin ich von der früheren Herstellung abgewichen.

Zunächst suchte ich die Alkalescenz meiner Nährbouillon zu erhöhen, ein Factor, dessen Bedeutung für das Streptokokkenwachsthum ich schon früher hinlänglich betont habe. Man stösst jedoch bei der Bereitung alkalischer Bouillon auf bedeutendere technische Schwierigkeiten, die Jeder

kennt, der seine Nährböden selbst herstellt. Immer wieder entstehen Trübungen, immer wieder muss man absetzen lassen oder es mit fällenden Mitteln versuchen, um schliesslich doch nur einen noch opalescirenden und durch viele Proceduren geschädigten Nährboden zu erhalten.

Diesem Uebelstande lässt sich nun abhelfen, wenn man den Peptongehalt erhöht. Hierbei ist es ja zunächst gleichgültig, worauf es beruht, dass Trübungen ausbleiben — Thatsache ist es jedenfalls, dass es auf diese Weise möglich ist, sich leicht stark alkalische und dabei durchaus klare Bouillon zu verschaffen.

Es ist leicht einzusehen, dass bei der Erhöhung des Peptongehaltes auch noch ein anderes Moment zu berücksichtigen ist, nämlich die Vermehrung der Nährsubstanzen. Man kann sich jedoch durch vergleichende Untersuchungen leicht überzeugen, dass nach der letzterwähnten Richtung nicht der Schwerpunkt der erzielten Wachsthumsbegünstigung liegt.

Selbstverständlich hat die Steigerung dieser Wachsthum befördernden Potenzen auch ihre Grenzen. So kann ich für Züchtungszwecke nicht empfehlen, im Peptongehalte über 2 Procent hinauszugehen. Nimmt man noch mehr, so kann das Wachsthum zwar unter Umständen noch reichlicher werden, aber es verliert sich zum Theil das charakteristische Aussehen, namentlich bei ganz frischen Culturen. Wo sonst beim Wachsthum der Streptokokken die Bouillon klar bleibt, stellt sich dann hier etwas Trübung ein. Auch mikroskopisch ist das Aussehen ein anderes, indem statt der langen Ketten solche mit sehr geringer Gliederzahl auftreten. Ebenso erscheint die Lebensenergie in solchen Culturen herabgesetzt, und wir treffen häufig schon bei einem Gehalte von 3 Procent Pepton die Streptokokken nach 4 bis 5 Tagen abgestorben.

Ebenso wirkt auch ein allzuhoher Alkaligehalt schliesslich nicht mehr förderlich. Hier bin ich über 20^{ccm} Normallauge pro Liter für gewöhnliche Züchtungszwecke nicht hinausgegangen. Am günstigsten schien mir eine Nährbouillon, die auf 1 Liter Fleischwasser 5^{grm} Kochsalz, 15 bis 20^{grm} Pepton und 20^{grm} Traubenzucker enthielt und deren Alkalescenz zwischen 15 und 20^{ccm} Normallauge betrug.

Nicht zu unterschätzen ist dabei für manche Zwecke der Vortheil, dass die meisten anderen Bacterien keineswegs auf diesen Nährböden günstig gedeihen, namentlich in Concurrenz mit den üppig wachsenden Staphylokokken und dass man so ein Mittel hat, schon durch die Eigenheiten des Nährbodens andere Bacterien auszuschliessen. Für bacteriologische Untersuchungen im Allgemeinen werden also diese Nährböden sich nicht ohne Weiteres empfehlen lassen.

Die Lebensdauer erwies sich in solchen Culturen bei den Streptokokken verschiedener Herkunft etwas verschieden. Sie schwankte zwischen

5—14—20 Tagen, wenn ich als Kriterium annehme die Möglichkeit der Uebertragung mit einfacher Oesenimpfung auf Bouillon. Darnach ist die Lebensdauer auf diesen Nährböden etwas kürzer als auf gut gelungenen der früheren Beschaffenheit.

Ich erwähne hier noch, dass die Säureproduction eine dem stärkeren Wachsthum entsprechend gesteigerte ist und bis 20 ^{ccm} Normallauge-Verbrauch pro Liter und mehr nach 24 stündigem Wachsthum betragen kann. Hierbei ist natürlich eine hohe Alkalescenz der Nährbouillon (20 ^{ccm} Normallauge pro Liter) vorausgesetzt.

Makroskopisch präsentiren sich dann die Culturen in der schon früher von mir beschriebenen Weise, d. h. in einer durchaus klaren Bouillon haben sich die Streptokokken zu mehr oder weniger grossen Verbänden vereinigt, die bald von lockererem Gefüge und specifisch leicht in den höheren Flüssigkeitsschichten schweben, bald fest verfilzt sich mehr am Boden des Gefässes aufhalten. In manchen Culturen tritt eine solche festere Vereinigung der Kettenverbände erst später ein, so dass das, was Anfangs einen mehr flockigen Eindruck machte, später mehr bröcklig aussieht. Nicht selten wiederum sieht man die Verbände oder, wie es auch vorkommt, den einzigen, grösseren, am Boden ruhenden Klumpen, bei Bewegung sich mehr fädig ausziehen, als sich flockig oder bröcklig zertheilen.

Ich will jedoch auf diese verschiedenen Wachsthumsformen hier nicht weiter eingehen, weil denselben in neuerer Zeit schon in der Arbeit aus dem Reichsgesundheitsamte von Stabsarzt A. Kurth[1] eine detaillirte Darstellung gewidmet ist.

Ich habe schon oben darauf aufmerksam gemacht, dass bei höherem Gehalte der Bouillon an Pepton (über 2 Procent) und Alkali das Aussehen ein anderes sein kann, als das eben beschriebene, indem die Bouillon getrübt erscheint und statt langer Ketten nur eine Unzahl kurzer — zwei-, drei- und viergliedriger — enthält. Aber erstens habe ich dies Verhalten nur bei der angegebenen Zusammensetzung der Bouillon gesehen und zweitens nur zu einer Zeit, wo die Cultur noch im intensiven Wachsthum begriffen war, also bei ganz jungen Culturen (nach 12- bis 24-stündigem Aufenthalt im Brütschrank). Ich fasse also auch nach den bis jetzt gemachten Erfahrungen Klarheit der Bouillon und Länge der Ketten als die zusammengehörenden und charakteristischen Eigenthümlichkeiten einer Classe von Streptokokken auf, wodurch dieselbe sich von

[1] Ueber die Unterscheidung der Streptokokken und über das Vorkommen derselben, insbesondere der Streptococcus conglomeratus bei Scharlach. Von Dr. A. Kurth, Königl. preuss. Stabsarzt. *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte.* 1891. Bd. VII.

einer anderen mit dem entgegengesetzten Verhalten morphologisch abgrenzen lässt. Auch wenn, wie ich das einzeln beobachtet habe, die Klarheit der Bouillon durch die Bildung zahlreicher kleiner und dabei sehr leichter Bröckelchen, die dann namentlich bei jungen Culturen Neigung haben, in den oberen Flüssigkeitsschichten zu schweben, Einbusse erlitten hat, wird sich bei genauerem Zusehen eine diffuse Trübung — und um diese handelt es sich hier doch nur — leicht ausschliessen lassen.

Mikroskopisch präsentirten sich also sämmtliche von mir untersuchten Streptokokken in grösseren Ketten, einzeln oder meist zu mehreren zusammenliegend. In den Culturen, wo sich auch makroskopisch festere Verbände gezeigt hatten, die auch beim Schütteln sich nicht zu einer diffusen Trübung auflösten — also nicht bei dem einfachen flockigen Wachsthum — findet man diese Verhältnisse auch mikroskopisch wieder.

Die Grösse der einzelnen Kokken schwankt in gewissen, jedoch nicht allzu weiten Grenzen. Ich gab früher 0·3 bis 0·5 μ an und halte diese Zahlen auch noch für dem Durchschnitt entsprechend. Der Gestalt nach sind die Kokken selten ganz rund, meist mit einem grösseren Querdurchmesser versehen, mit dem sie sich auch aneinander lagern.

Auf flüssigem Rinderblutserum wuchsen meine Streptokokken sämmtlich, wenn auch nicht gerade reichlich, und ohne die für das Bouillonwachsthum charakteristischen Bilder zu liefern.

Was ich kurz über die Wachsthumsverhältnisse der Streptokokken gesagt habe, bezieht sich auf alle, die ich aus dem oben angegebenen Materiale gewonnen habe. Constante Unterschiede zwischen diesen Streptokokken verschiedener Herkunft haben sich für mich weder culturell noch mikroskopisch ergeben.

Keineswegs will ich jedoch hiermit die Ansicht ausgesprochen haben, als gäbe es überhaupt keine nach jenen Methoden unterscheidbare Streptokokken. Abgesehen von dem Streptococcus brevis habe ich in meiner früheren Arbeit einen Streptococcus longus abgegrenzt, der nicht auf Rinderserum wuchs; später habe ich auch im Speichel Streptokokken gefunden, die mikroskopisch durch ihre ausserordentlich geringe Korngrösse auffielen u. s. w. Das jedoch glaube ich mit einiger Sicherheit sagen zu können, dass die weitaus grösste Zahl der für den Menschen in Betracht kommenden pathogenen Streptokokken weder culturell noch mikroskopisch von einander trennbar sind. Zu dieser Auffassung muss auch das Studium der umfangreichen Litteratur führen, vorausgesetzt, dass man nur solche unterscheidende Kriterien gelten lässt, die constant sind, und die jeder der Technik kundige andere Beobachter mit den gleichen Mitteln wieder auffinden und bestätigen kann. Alle anderen Beobachtungen können

wohl beschreibenden Werth haben, und das vielgestaltige Bild des Streptococcus noch etwas compliciren — zur Charakterisirung einer Art werden sie schwerlich eine Bedeutung beanspruchen können.

Der Grund, dass man immer wieder nach einer weiteren Differenzirung der pathogenen Streptokokken sucht, liegt wohl hauptsächlich in der Vielgestaltigkeit des durch Streptokokken hervorgerufenen Krankheitsbildes. Bei den meisten übrigen parasitären Erkrankungen haben wir ein gewisses typisches und für einen gewissen Organismus charakteristisches Krankheitsbild. Das Typische bei diesen Krankheitsbildern wird nun mit in erster Linie dadurch bedingt, dass die meisten pathogenen Mikroorganismen von bestimmten und für sie eigenthümlichen Punkten aus ansetzen, sei es, dass sie überhaupt nur die Fähigkeit haben, von hier aus zu wirken, sei es, dass bei ihnen die Bahnen der natürlichen Infection dort auslaufen. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den Streptokokken. Ueberall verbreitet, zu jedem Kampfe gewaffnet, sind sie befähigt, überall einzusetzen, hier einen neuen Process einzuleiten, dort einen schon vorhandenen zu compliciren. Damit ist gesagt, dass es eigentlich so viel verschiedene Krankheitsbilder geben muss, als es Orte giebt, wo die Streptokokken angreifen können. Ausserdem kommen nun noch die Verschiedenheit der Virulenz, sowie allgemeine und locale Disposition des Individuums in Betracht.

Für die Wichtigkeit der Disposition geben uns die Kaninchenexperimente, die ich in grösserer Zahl ausgeführt habe, ganz werthvolle Anhaltspunkte. Wenn auch das Kaninchen im Allgemeinen ganz empfänglich ist für die Streptokokkeninfection, so sind die einzelnen Individuen dies doch in sehr ungleichem Grade. Das weisse Kaninchen, namentlich die Albinos, reagiren am heftigsten, dann kommen die bunten hellfarbigen und am widerstandsfähigsten sind die grauen und schwarzen. Hierbei können jedoch noch besondere individuelle Unterschiede bestehen. So kann es also vorkommen, dass von zwei auf dieselbe Weise mit der gleichen Cultur inficirten Thieren das eine nach drei Tagen, das andere nach vier Wochen stirbt.

Wichtig für die erste Entwickelung der Krankheitserscheinungen ist der Modus der Infection, insofern er den ersten Angriffspunkt und die ersten Bahnen bei der Ausbreitung bestimmt.

Wählt man die tiefe Infection, d. h. spritzt man Culturen in die untersten Partieen des Unterhautzellgewebes, so kann jede palpable locale Reaction unterbleiben und schnell verlaufende Septicämie eintreten. Dies findet man nur bei den virulentesten Streptokokken und ganz empfänglichen Versuchsthieren. Häufiger schon findet man in diesen ganz schnell (2 bis 3 Tagen) verlaufenden Fällen eine ausgebreitetere ödematöse Durch-

tränkung des Unterhautzellgewebes. In vielen Fällen beobachtet man am Orte der Infection eine mehr oder minder ausgebreitete harte Infiltration, die in Eiterung übergehen kann, öfter jedoch sich unter Bildung eines kleineren harten (häufig käsige Massen enthaltenden) Knotens zurückbildet. In diesen Fällen lebt das Thier oft über Wochen, und der Sectionsbefund ergiebt eitrige Herde in der Leber, eitrige Pleuritis und Pericarditis, bisweilen neben anderen seltener vorkommenden Complicationen. Sehr selten beobachtet man bei der tiefen Infection Erysipel.

Anders gestaltet sich das Bild, wenn man oberflächlich impft. Ich führte dies in der Weise aus, dass ich frische Bouilloncultur in die rasirte und leicht scarificirte Ohrspitze einrieb. Hier ist das Auftreten eines Erysipels die Regel, wenn der Streptococcus eine bestimmte Virulenz besass. Ist die Virulenz zu gering, so heilen die leichten Scarificationswunden reactionslos, ist sie zu gross, so kann tödtliche Allgemeininfection eintreten, ehe das Erysipel zur vollen Entwickelung kommt. Am geeignetsten sind frische Bouillonculturen von Streptokokken, die weisse Mäuse bei Impfung mit der Oese oder bei Injection von $0 \cdot 1$ bis $1 \cdot 0^{\rm ccm}$ in 2 bis 3 Tagen tödten. *Ob dabei der Streptococcus anfänglich aus einem Erysipel stammte oder nicht, ist dabei ganz gleichgültig.*

Jedoch auch ohne diesen Grad von Virulenz lässt sich mit ziemlich wenig virulenten Streptokokken Erysipel hervorrufen, wenn man in dem geimpften Ohre kleine Kreislaufsstörungen hervorruft. Zu diesem Zwecke umzog ich nach der Impfung die Ohrwurzel mit einem schmalen Collodium- oder Heftpflasterstreifen, ein Eingriff, der sich bei nicht geimpften Ohren kaum bemerkbar macht. Nach Impfung dagegen, selbst mit Bouillonculturen, von denen noch eine Injection von $0 \cdot 75^{\rm ccm}$ ohne Weiteres vertragen wurde, trat ein heftiges Erysipel ein. Eei einem weissen Kaninchen, was in dieser Weise mit einem wenig virulenten Streptococcus (aus Angina gezüchtet) geimpft war, trat nach einem heftigen Erysipel schnell der Tod ein und das Blut des Thieres enthielt zahlreiche Streptokokken. In Gestalt einer schweren Phlegmone verläuft der Process, wenn man statt der Impfung eine geringe Culturmenge ($0 \cdot 2^{\rm ccm}$) peripherisch von der comprimirten Stelle injicirt. Tritt der Tod hier nicht ein, so finden sich schwere locale Zerstörungen (Verlust des halben Ohres u. s. w.) vor.

Es sind diese Versuche experimentelle Illustrationen zu den Erfahrungen der Praxis. Wie oft sieht man nicht Erysipel von Stellen ausgehen, die unter ungünstigen Circulationsverhältnissen leiden!

Auch für die puerperalen Erkrankungen kommen als infectionsbegünstigendes Moment neben dem Wundsein der Schleimhaut die besonderen Circulationsverhältnisse im Genitalapparate in Betracht. Diese ermöglichen, wie in unserem obigen Experimente, auch weniger virulenten

Streptokokken der Situation Herr zu werden, und, einmal heimisch, das Gewebe mit zahllosen Bacterien zu überschwemmen.

Immerhin wird man auch bei Berücksichtigung aller dieser Verhältnisse noch nicht alles in dem wechselvollen Bilde der Streptokokkenerkrankungen erklären können ohne die Annahme einer verschiedenen Virulenz. Die Virulenz aber ist keine absolute Eigenschaft, sie muss immer, gerade bei den Streptokokken, in Beziehung gesetzt sein zu einer ganzen Anzahl anderer Factoren, zu denen neben frischer Beschaffenheit und Menge des Infectionsmateriales vor Allem Thierspecies, Disposition, Infectionsmodus gehören. Die Bedeutung dieser Verhältnisse habe ich ja schon oben versucht darzuthun, nur was die Thierspecies betrifft, so möchte ich noch Folgendes hinzufügen. Wenn man einen Streptococcus, der Anfangs für Mäuse und Kaninchen virulent war, eine grosse Reihe von Generationen von Maus zu Maus überträgt, so steigt die Virulenz für Mäuse bis zu einem gewissen Grade, während sie für Kaninchen abnimmt oder = 0 wird. Das Umgekehrte lässt sich durch fortgesetzte Züchtung im Kaninchenkörper, wenn auch nicht so prägnant, erreichen.

Trotz alledem glaube ich, dass man die Virulenz zu einer Unterscheidung der langen Streptokokken gebrauchen kann, wenn man dieselbe mit genauer Berücksichtigung der oben aufgestellten Grundsätze feststellt. Am geeignetsten wird für diese Versuche dann nach meiner Ansicht eine Thierart sein, die gleichmässig empfänglich und möglichst frei von den Einflüssen der individuellen Disposition immer mit der gleichen uncomplicirten tödtlichen Erkrankung reagirt. In der That erfüllt nun das Experiment mit der weissen Maus ziemlich die aufgestellten Bedingungen, indem dieselbe geimpft oder nach subcutaner Injection an einer in 36 bis 72 Stunden tödtlich verlaufenden Septicämie erkrankt.

Prüft man in dieser Weise die Streptokokken durch, so kommt man leicht zur Aufstellung von drei Gruppen, deren Abgrenzung ja natürlich immer eine willkürliche sein muss.

Mit Virulenz I bezeichne ich nun diejenige Virulenz eines Streptococcus, bei der 0·01 bis 0·05 ccm Bouilloncultur subcutan einverleibt genügte, um eine weisse Maus durch Septicämie in 3, höchstens 4 Tagen zu tödten. Bei Virulenz II war unter den gleichen Bedingungen die entsprechende Dosis 0·05 bis 0·15. Mit Virulenz III bezeichnete ich die Virulenz der Streptokokken, bei denen bis 0.3 ccm Bouilloncultur zur tödtlichen Infection nöthig waren, und bei denen der beabsichtigte Effect nicht sicher eintrat.

Nun findet man allerdings Streptokokken, wo die Einverleibung einer geringen Culturmenge zwar keine Septicämie hervorruft, wohl aber starke Eiterung, die dann schliesslich auch zum Tode, bisweilen erst nach Wochen,

führen kann. Ein derartiges Verhalten ist sogar fast die Regel, wenn man sich älterer Culturen bedient oder solcher, die schon mehrere Tage bei Brüttemperatur gestanden haben. Aber auch bei frischen Culturen, die ja hier lediglich in Vergleich gezogen werden dürfen, kann man derartige Beobachtungen machen. Häufig gelingt es jedoch dann durch Einverleibung grösserer Culturmengen den beabsichtigten Effect zu erreichen.

Mein Streptokokkenmaterial würde sich nach der Virulenz ordnen lassen, wie es nachstehende Tabelle angiebt.

Die Colonne 2 der Tabelle enthält die Bezeichnung des Streptococcus nach Namen und Krankheit des Patienten, von dem er stammt, Colonne 3 den Fundort und Colonne 4 die nach den angegebenen Principien festgestellte Virulenz.

Tabelle.

Nr.	Name und Krankheit des Patienten	Fundort	Virulenz
1	Erxleben Angina	Belag im Rachen	III
2	Kästner „	desgl.	III
3	Heitmann „	desgl.	III
4	Redeke „	desgl.	III
5	Gildner „	desgl.	II
6	Lücke „	desgl.	III
7	Laue „	desgl.	III
8	Borchert „	desgl.	II
9	Hinze „	desgl.	III
10	Dummar „	desgl.	II
11	Roick „	desgl.	II
12	. . . . . . „	desgl.	III
13	. . . . . . „	desgl.	III
14	Klenke Scarlatina	desgl.	II
15	Marx Abscess tonsill.	Eiter	II
16	Langhammer „ „	desgl.	II?
17	Frenz „ „	desgl.	II
18	Märten Seps. puerper.	Tubeneiter	I
19	Werner „ „	diphtherische Uterusschleimhaut	I
20	Müller „ „	Uterusthrombus	II
21	Wolter Erysip. faeces	Hautstückchen	II
22	Zerm „ „	desgl.	II

(Fortsetzung.)

Nr.	Name und Krankheit des Patienten		Fundort	Virulenz
23	Napirella	Erysipel migrans	Hautstückchen	II
24	Neumann	Pneum. post part.	Sputum	III
25	Voss	Lungentuberculose	desgl.	III
26	Kirchhoff	„	Pleuraexsudat	III
27	. . . . . .	Pemphigus	Eiter	III
28	Müller	Diphtherie	Lungeninfiltrat	III ?
29	Wilke	Lungentuberculose	Sputum	II

Jedenfalls glaube ich, dass man mit derartigen kurzen Angaben über die Virulenz, besonders unter Hinzufügung etwaiger eitererregender Eigenschaften sich schneller und sicherer über die Identität eines Streptococcus verständigen wird, als mit den langathmigsten Beschreibungen seiner Wachsthumsformen.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber die Tuberculin-Behandlung tuberculöser Meerschweinchen.

Von

Prof. Dr. **S. Kitasato.**

Seit Juli 1891 bin ich im Auftrage des Hrn. Geheimrath Koch damit beschäftigt gewesen, die Einwirkung des Tuberculins in Combination mit anderen Mitteln auf den Verlauf der Impftuberculose bei Meerschweinchen zu studiren. Ich kann nicht umhin, Hrn. Geheimrath Koch für die Ertheilung dieses ehrenvollen Auftrages an dieser Stelle meinen innigsten Dank auszusprechen.

Ueber dasselbe Thema ist bereits vor einiger Zeit durch Hrn. Prof. Pfuhl ausführlich berichtet worden.

Meine Versuche erstreckten sich über fünfzig Meerschweinchen. Bevor ich indessen auf die nähere Beschreibung derselben und die erhaltenen Resultate eingehe, sei es mir gestattet, erst einige allgemeine Bemerkungen, die mir durch jüngst erfolgte Veröffentlichungen und Referate zu diesem Gegenstande nöthig erscheinen, vorauszusenden.

Wenn man Meerschweinchen mit hochvirulenten Reinculturen von Tuberkelbacillen richtig impft, so stirbt jedes Thier ausnahmslos innerhalb ungefähr elf Wochen nach der Impfung an Tuberculose. Es scheint mir unerlässlich, diesen Satz stets für die ganze Auffassung einer Heilwirkung des Tuberculins im Auge zu behalten, denn wenn es gelingt, in Anbetracht dieser feststehenden Thatsache durch richtige Anwendung eines Mittels Thiere länger als diese Zeit zu erhalten, dann ist damit allein bereits ein heilsamer Einfluss eines solchen Präparates erwiesen.

Um solche Fragen zu entscheiden, ist es dann aber auch nöthig, streng quantitativ zu arbeiten, um bei allen Thieren gleiche Verhältnisse zu setzen, und dies ist nur bei der Anwendung von Reinculturen der Tuberkelbacillen möglich, denn wenn ich mit tuberculösem Gewebe, beispielsweise einer verkästen Drüse zwei Thiere inficire, dann besteht absolut keine Garantie dafür, dass die beiden Versuchsobjecte auch gleichmässig viel erhalten haben; es kann dem zu Folge auch bei dem einen Versuchsthier die Tuberculose früher eintreten und etwaige Versuche zur Verzögerung dieses Processes können ferner bei dem einen der Thiere falsche Resultate geben gegenüber dem anderen als Controle dienenden. Aber selbst bei der Anwendung von Reinculturen müssen noch bestimmte Vorsichtsmassregeln zur Erreichung ganz gleichmässiger Bedingungen beobachtet werden. Dazu gehört vor Allem ein ganz gleichmässiger Infectionsmodus; ich denke hierbei durchaus nicht an so grosse Unterschiede, wie sie die intravenöse Infection gegenüber der subcutanen für den Verlauf einer parasitären Affection beim Thiere setzt. Selbst bei der allgemeinen Anwendung der subcutanen Impfung können solche Unterschiede vorkommen, dass ein gleichmässiges Resultat eben nicht mehr zu erreichen ist. Die Tuberculose hat die Eigenschaft bei Thieren stets die nächste Umgebung der Impfstelle zuerst zu ergreifen. Liegt diese nun bei dem einen Thiere sehr nahe an den Lymphdrüsen, z. B. in der Schenkelbeuge, dann werden diese Organe sehr rasch vereitern und verkäsen. Ein Thier also, welches so leicht in seiner ganzen Ernährung herabkommt, wie es bei einem Meerschweinchen der Fall ist, wird dann nach einigen Wochen beim Beginn der Behandlung bereits schwer krank in dieselbe eintreten, während das andere vielleicht zur Controle dienende, bei dem die Impfstelle von den Lymphdrüsen entfernt gewählt wurde, noch ganz munter sein kann. Um diese Unterschiede zu vermeiden, habe ich alle Versuchsthiere auf folgende Weise gleichmässig inficirt.

Die verwendete Reincultur stammte aus einer tuberculösen Lungencaverne und war hochvirulent. Zur Erzeugung von Impftuberculose wurde jedem Meerschweinchen je ein und dieselbe Platinöse gefüllt mit dieser Cultur in eine Hauttasche rechts und etwas nach oben vom Nabel eingebracht. Dann entstand bereits in den nächsten Tagen eine Entzündung der Impfstelle und ihrer nächsten Umgebung, die nach etwa einer Woche in geschwürigen Zerfall überging. Nach einer weiteren Woche waren dann die nächstgelegenen Lymphdrüsen als geschwollen fühlbar und die Tuberculose nahm in der oft beschriebenen Weise gleichmässig ihren Fortgang.

Ich habe nun bei den so inficirten Thieren nach ein, zwei bis zu vier Wochen langem Warten nach der Impfung die Behandlung begonnen.

Die Behandlung bestand bei zwanzig Thieren in alleiniger Anwendung von Tuberculin, bei dreissig Meerschweinchen wurde damit noch die Einverleibung von picrinsaurem Natron und Sublimat combinirt. Es war dies zur Zeit als von klinischer Seite (Langenbuch und Wolf) die Vorzüge solcher Combinationen beim Menschen hervorgehoben wurden.

Die combinirte Behandlung mit Sublimat war ich indessen gezwungen, sehr bald aufzugeben, da die Thiere die Anwendung des Sublimat auch in den geringsten Dosen, selbst wenn ich bis auf $^1/_{10}$ mg herabging, auf die Dauer nicht vertragen. Dahingegen konnte ich picrinsaures Natron den Thieren in ziemlich grosser Dosis längere Zeit hindurch fortgeben. Ich verfuhr dabei in der Weise, dass täglich den Thieren 3 mg picrinsaures Natron in wässeriger Lösung mittels Schlundsonde direct in den Magen gebracht wurde, da die subcutane Injection dieses Präparates bei Meerschweinchen von unangenehmen localen Reizerscheinungen begleitet ist; ferner ist mehr als 3 mg Picrinsäure pro die den Thieren ohne Hervorrufung von Vergiftungserscheinungen nicht beizubringen. Einen ungünstigen Einfluss auf die Thiere wie beim Sublimat habe ich bei der Picrinsäure nicht beobachten können, ebensowenig bin ich jedoch im Stande, derselben nach meinen Ergebnissen einen bestimmt heilsamen Einfluss auf den Ablauf der Tuberculose bei Meerschweinchen zuzuschreiben. Ich habe mit der Tuberculinbehandlung allein dieselben Resultate erzielt wie mit der Combination und kann daher alle meine erhaltenen Ergebnisse nur auf Rechnung des Tuberculins setzen.

Wie ich schon oben bemerkt habe, begann die Behandlung verschieden lange Zeit nach der Infection. Es stellte sich bei diesen Versuchen dann bald heraus, dass die von der Impfung an bis zum Beginn der Behandlung verstrichene Zeit von sehr grossem Belang für die dann noch zu erhaltenden Resultate ist. Je länger dieser Zeitraum sich ausdehnt, um so ungünstiger wird die Prognose. Der beste Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung ist nach meinen Erfahrungen die zweite Woche nach der Infection. Ich begann alsdann stets mit der Injection von 1 mg Tuberculin und stieg ziemlich rasch. Für die Art und Weise des Aufsteigens zu höheren Dosen bin ich indessen nicht im Stande, ein bestimmtes Schema anzugeben. Es hing dies ganz und gar von dem Allgemeinbefinden des einzelnen Thieres ab. Als Richtschnur zur Beurtheilung desselben diente mir weniger die Bestimmung der Körpertemperatur als vielmehr das Gewicht. Sobald ein in der Behandlung befindliches Meerschweinchen mehrere Tage hintereinander an Gewicht abnimmt, muss grosse Vorsicht obwalten. Ich bin dann bei einem solchen Thiere nie zu der höheren Dose gestiegen, sondern habe damit abgewartet, bis sich wieder eine Zunahme des Gewichtes eingestellt

I. Tabelle der mit Tuberculin allein behandelten Meerschweinchen.

Nummer	Gewicht bei der Impfung	Beginn der Behandlung nach der Impfung	Lebensdauer nach der Impfung	Todesursache	Besondere Bemerkungen.
1	571 grm	4 Wochen später	15 Wochen lang	Pneumonie	
2	521 „	4 „ „	14 „ „	Magen-perforation	
3	327 „	4 „ „	16 „ „	Tuberculose	
4	378 „	3 „ „	15 „ „	„	
5	370 „	3 „ „	12 „ „	Pneumonie	
6	307 „	2 „ „	22 „ „	„	Narbige Einziehungen der Leber, Milz und einigermassen der Lungen.
7	522 „	2 „ „	14 „ „	Milzruptur	
8	434 „	2 „ „	14 „ „	Tuberculose	
9	483 „	2 „ „	15 „ „	Pneumonie	
10	427 „	1 „ „	12½ „ „	„	
11	284 „	1 „ „	10½ „ „	Peritonitis	
12	256 „	2 „ „	14 „ „	Tuberculose	
13	290 „	2 „ „	10 „ „	Pneumonie	
14	320 „	2 „ „	18 „ „	„	
15	292 „	1 „ „	lebt noch		Am 6. Juli 1891 geimpft und am 20. Januar 1892 nochmal wiederholt geimpft.
16	489 „	1 „ „	20 Wochen lang	Pneumonie	
17	410 „	1 „ „	21 „ „		Weil es schwer krank war, wurde es getödtet, und man fand starke Pneumonie.
18	411 „	1 „ „	lebt noch		Am 16. Juli 1891 geimpft und am 20. Jan. 1892 wiederum inficirt.
19	350 „	1 „ „	28 Wochen lang	Pneumonie	Narbige Einziehung i. d. Leber, Milz u. sogar i. d. Lungen.
20	380 „	1 „ „	18½ „ „	„	Getödtet, schwere Pneumonie.
21	400 „	Control	7 „ „	Tuberculose	
22	350 „	„	8 „ „	„	

2	485 ,,	4	,,	,,	18	,,	,,	Tuberculose	
3	565 ,,	4	,,	,,	19	,,	,,	Peritonitis	Der Darm ist mit der Bauchwand verwachsen.
4	343 ,,	4	,,	,,	16	,,	,,	Tuberculose	
5	296 ,,	3	,,	,,	24	,,	,,	Pneumonie	
6	425 ,,	3	,,	,,	20	,,	,,	,,	
7	382 ,,	3	,,	,,	17½	,,	,,	Tuberculose	
8	350 ,,	3	,,	,,	lebt noch				Am 12. Juli 1891 geimpft und am 20. Januar 1892 nochmal geimpft.
9	285 ,,	2	,,	,,	10	Wochen	lang	Peritonitis	Ferner Darmperforation.
10	375 ,,	2	,,	,,	23	,,	,,	Pneumonie	
11	402 ,,	2	,,	,,	19	,,	,,	Tuberculose	
12	508 ,,	2	,,	,,	22	,,	,,	Pneumonie	Narbige Einziehungen i. d. Leber, Milz u. auch in d. Lungen.
13	382 ,,	2	,,	,,	15½	,,	,,	Pleuritis	
14	298 ,,	2	,,	,,	19	,,	,,	Tuberculose	
15	280 ,,	1	,,	,,	21	,,	,,	Peritonitis	
16	485 ,,	1	,,	,,	14	,,	,,	Pneumonie	
17	307 ,,	1	,,	,,	lebt noch				Am 15. Juli 91 geimpft und am 20. Jan. 92 wiederum inficirt.
18	285 ,,	1	,,	,,	17	Wochen	lang	Pneumonie	
19	398 ,,	1	,,	,,	20	,,	,,	Peritonitis	
20	425 ,,	1	,,	,,	12	,,	,,	Pneumonie	Und Magenperforation.
21	356 ,,	1	,,	,,	23	,,	,,	,,	Narbige Einziehungen in der Leber, Milz, Lungen.
22	328 ,,	1	,,	,,	18	,,	,,	,,	
23	290 ,,	1	,,	,,	16	,,	,,	,,	
24	308 ,,	1	,,	,,	18	,,	,,	,,	
25	345 ,,	1	,,	,,	lebt noch				Am 20. Juli 91 geimpft u. am 20. Jan. 92 wiederholt inficirt.
26	425 ,,	2	,,	,,	12	Wochen	lang	Peritonitis	
27	509 ,,	2	,,	,,	17	,,	,,	Tuberculose	
28	285 ,,	2	,,	,,	20	,,	,,	Pneumonie	
29	391 ,,	2	,,	,,	22	,,	,,	,,	
30	275 ,,	2	,,	,,	19½	,,	,,	,,	
31	381 ,,		Control		7½	,,	,,	Tuberculose	
32	409 ,,		,,		8	,,	,,	Pneumonie	
33	256 ,,		,,		7	,,	,,	Tuberculose	
34	512 ,,		,,		9	,,	,,	,,	
35	325 ,,		,,		8	,,	,,	,,	

hatte. Dadurch ist es natürlich vorgekommen, dass ich bei Thieren, die zu ganz gleicher Zeit in Behandlung gekommen waren, sehr verschieden lange bis zur Erreichung meiner Maximaldose 0·15 bis 0·2 Tuberculin gelangt bin. Ich halte jedoch dies Individualisiren zur Erreichung guter Resultate für unerlässlich.

In den beifolgenden Tabellen (S. 324 u. 325) gestatte ich mir nunmehr die Versuche und ihre Resultate aufzuführen.

Das Thier Nr. 6 von Tabelle I, welches auf das Sorgfältigste makroskopisch und mikroskopisch post mortem untersucht wurde, bot an seinen Organen folgenden Befund:

An der Leber und Milz konnten makroskopisch keine Tuberkelknötchen mehr gefunden werden. Die genaueste mikroskopische Untersuchung der narbig aussehenden Stellen dieser Organe in Serienschnitten zeigte in keinem einzigen Präparate Tuberkelbacillen. An der Lunge waren makroskopisch noch einige alte Knötchen zu sehen. Diese Knötchen wurden in Paraffin eingebettet und alsdann hiervon Serienschnitte angelegt. In diesen Präparaten fanden sich noch Riesenzellen; der Gehalt an Tuberkelbacillen dagegen war äusserst spärlich. Es konnten bei einer überaus grossen Zahl von Präparaten nur zwei Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. Dieser Befund erscheint um so wichtiger, wenn man bedenkt, dass solche Knötchen von nicht behandelten Thieren mikroskopisch fast in jedem Gesichtsfelde Tuberkelbacillen erkennen lassen.

Wie aus den vorstehenden Tabellen zu ersehen ist, haben sämmtliche mit Tuberculin behandelten kranken Thiere, abgesehen von den an intercurrenten Krankheiten gestorbenen, die Controlthiere lange Zeit überlebt. Dieser durch die Behandlung erzielte Unterschied in der Lebensdauer ist so gross, wie er mit keinem anderen Mittel auser dem Tuberculin bis jetzt zu erreichen ist, so dass hieraus allein schon der heilsame Einfluss dieses Mittels klar bewiesen ist. Diese Resultate wären sicherlich noch bessere geworden, wenn nicht die Versuche in eine Zeit gefallen wären, in der unter unseren Thieren im Institute eine sehr bösartige infectiöse Pneumonie aufgetreten war. Dieser Epidemie sind viele meiner Meerschweinchen zum Opfer gefallen, die bei ihrer nachherigen Obduction eine so vorzügliche Rückbildung ihrer gesammten tuberculösen Veränderungen zeigten, dass ich darauf noch mit einigen Worten eingehen will.

Insbesondere möchte ich hierbei die in der Tabelle I unter Nr. 6, 17, 19 und in der Tabelle II Nr. 12 und 21 aufgeführten Meerschweinchen erwähnen. Bei diesen Thieren zeigten sich die Leber an der Oberfläche mit eingezogenen Narben besetzt, jedoch frei von allen Knötchen und nekrotischen Herden, wie man sie bei Meerschweinchen, welche an

nicht behandelter Tuberculose starben, nie vermisst; die Milz war etwas vergrössert und bot ebenfalls durch narbige Einziehungen ein an Cirrhose erinnerndes Bild, Tuberkelknötchen waren nirgends mehr zu finden. In den Lungen zeigten sich noch vereinzelte Knötchen, während an den meisten Stellen der Lungen ebenfalls bereits Narben an die Stelle der vordem da befindlichen tuberculösen Bildungen getreten waren. Insbesonders schön war dies bei den behufs Feststellung des Heilvorganges absichtlich getödteten Thieren zu sehen. Ich konnte mich also auf das Bestimmteste überzeugen, dass durch die Tuberculinbehandlung auch die Tuberculose in den Lungen der Versuchsthiere entschieden günstig beeinflusst wird, wenn es eben unter günstigen Umständen gelingt, ein Thier bis zu der hierzu nöthigen Zeit vor intercurrenten Krankheiten zu schützen.

Diejenigen meiner Versuchsthiere, im Ganzen fünf Meerschweinchen, die heute, also über sieben Monate nach der Infection, noch leben, bei denen das Impfgeschwür längst völlig verheilt ist, deren früher stark geschwollene Lymphdrüsen nicht mehr palpabel sind, die ständig an Gewicht zunehmen und bei denen in Folge dessen schon seit dem 1. Januar 1892 die Behandlung ausgesetzt war, kurz völlig wieder den Eindruck von normalen Thieren machen, hat Herr Geheimrath Koch am 20. Januar 1892 von neuem mit Tuberkelculturen geimpft. Ohne jede weitere Behandlung gestaltete sich der Verlauf dieser zweiten Infection folgendermassen: Nach einigen Tagen nach der Impfung zeigte sich die Umgebung der Impfstelle in der Grösse eines Markstückes stark geschwollen und hart infiltrirt. Die infiltrirt Stelle war durch eine blass gelbbraune Färbung gegen die röthlich gefärbte Umgebung scharf abgegrenzt. Nach einer Woche stiess sich diese infiltrirte Partie spontan nekrotisch ab, um eine frisch aussehende granulirende Wundfläche zurückzulassen. Diese ist von selbst innerhalb zwölf Tagen nach der Impfung völlig verheilt, was sonst nie vorkommt. Eine weitere Folge hat diese zweite Infection nicht gehabt, nicht einmal die nächstgelegenen Lymphdrüsen sind dabei angeschwollen. Das Gewicht der Thiere hat ununterbrochen bis heute zugenommen.

Wenn es also gelingt, ein Thier mittels Tuberculin von Tuberculose zu heilen, dann ist für dieses Thier eine zweite Infection innerhalb einer gewissen Zeit unschädlich. Wie lange allerdings dieser Zustand der Widerstandsfähigkeit anhält, darüber bin ich ausser Stande, nähere Angaben zu machen, da ich in Folge meiner Abreise diese Untersuchungen abbrechen und der Oeffentlichkeit übergeben musste.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Ueber die bacterienfeindlichen Stoffe thierischer Organe.

Von

Dr. H. Bitter,
Privatdocent und Assistent am hygienischen Institut zu Breslau.

Nachdem die Fähigkeit des Blutes verschiedener Thiere, Bacterien abzutödten, bekannt geworden und durch vielfache Versuche bestätigt war, haben sich eine Reihe von Forschern bemüht, die nähere Natur der Substanz, welche dem Blute die merkwürdige bacterienfeindliche Eigenschaft ertheilt, zu ergründen.

Die schon von Nuttal[1] in Flügge's Laboratorium gefundene Thatsache, dass das Blut resp. Serum beim Erhitzen auf 58° C. seine bacterienvernichtenden Eigenschaften verliert — eine Thatsache, die alle anderen Forscher auf diesem Gebiete bestätigen —, sprach dafür, dass die abtödtende Kraft des Serums ihre Ursache in einem ferment- oder eiweissartigen Körper habe. Auch die Versuche von Buchner,[2] welcher feststellte, dass die bacterienvernichtende Kraft durch Dialyse gegen destillirtes Wasser zerstört wird, dagegen bei Dialyse gegen 0.75 procentige Kochsalzlösung erhalten bleibt, liess sich zu Gunsten einer solchen Ansicht deuten, wenn man annahm, dass bei der Dialyse gegen Wasser das Serum gewisser Salze, die eine lösende Kraft für Eiweisskörper, z. B. Globuline haben, beraubt wird, und dabei diese bis dahin in Lösung gehaltenen Eiweisskörper ausfallen. Die erwähnten Erwägungen machte nun Hankin[3] zum Ausgangspunkt einer Reihe von Untersuchungen,

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. IV.

[2] *Archiv für Hygiene.* Bd. X.

[3] On the conflict between the organism and the microbe. *British med. journ.* 1890. — A bacteria-Killing globulin. *Proc. of the royal society.* Vol. XLVIII.

welche darauf abzielten, den hypothetischen, bacterienfeindlichen Eiweisskörper aus den Säften verschiedener Thiere zu isoliren.

Hankin vermuthete zunächst in dem Fibrinferment den Träger der bacterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Doch zeigten ihm einige Experimente mit dem reindargestellten Ferment, dass es nicht im Stande ist, Bacterien abzutödten. Dagegen glaubt er durch weitere Versuche festgestellt zu haben, dass ein auch im Serum vorkommendes Zerfallsproduct der Leucocyten, das Zellglobulin β von Halliburton bacterienvernichtende Eigenschaften besitzt. Dieses Zellglobulin soll sich besonders aus den lymphatischen Drüsen verhältnissmässig rein darstellen lassen. Hankin verfuhr dabei folgendermassen:

Die ausgeschnittenen Lymphdrüsen oder Milzen von Katzen oder Hunden oder auch Kalbsthymus wurden fein zerhackt und 24 Stunden mit einer zu $^1/_{10}$ gesättigten Lösung von schwefelsaurem Natron ausgezogen. Dann wurde filtrirt, und das Filtrat mit dem mehrfachen Volum Alkohol gefällt. Wenn der Niederschlag sich zu Boden gesetzt hat, wird der überstehende Alkohol abgegossen, der Niederschlag in dem Rest des Alkohols aufgeschwemmt und auf einem Filter gesammelt. Er wird dann einige Male mit destillirtem Wasser gewaschen und darauf mit etwas (ca. 15^{ccm}) zu $^1/_{10}$ gesättigter (2procentiger) Lösung von schwefelsaurem Natron ausgezogen. Es löste sich dabei nur ein geringer Theil des Niederschlages wieder auf. In andern Fällen extrahirte Hankin den Niederschlag auch nur mit destillirtem Wasser oder 0·75procentiger NaCl-Lösung.

Alle Manipulationen wurden unter möglichst peinlicher Asepsis ausgeführt.

Zu einigen Cubikcentimetern der vom ungelöst gebliebenen Niederschlage abfiltrirten Flüssigkeit wurden dann einige Tropfen einer Milzbrandaufschwemmung in Bouillon gegeben. Sofort wurde eine geringe Menge der gut gemischten Flüssigkeit mit einer Capillarpipette entnommen, mit flüssiger Gelatine gemischt und zur Platte ausgezogen (Controlplatte). Weiterhin wurde die Lösung bei 37° C. gehalten. In verschiedenen Zwischenräumen wurden weitere Platten angelegt, um an ihnen die Abnahme der Keime zu beobachten. Eine solche war in allen Fällen zu constatiren, doch war sie meistens nicht sehr bedeutend. Durch Kochen wurde die bacterientödtende Kraft der Lösung vernichtet. Durch längeres Verweilen des Niederschlages unter Alkohol nahm seine bacterienfeindliche Wirkung ebenfalls ab, da dann das Globulin unlöslich wird. In einer späteren Publikation giebt Hankin[1] an, dass es ihm auch gelungen

[1] *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. IX.

sei, aus der Milz von Kaninchen und Ratten einen Körper mit bacterienvernichtenden Eigenschaften zu gewinnen.

Der Körper aus der Milz der Ratte reagirte alkalisch und tödtete Milzbrandbacillen nur in geringem Umfange. Der Stoff aus Kaninchen milzen dagegen besass starke abtödtende Kraft.

Bei diesen Versuchen hat Hankin seine Methode zur Darstellung des Körpers etwas geändert, wie er denn überhaupt mit der Methodik so vielfach wechselt, dass schwer zu bestimmen ist, welches das von ihm allgemein benutzte Verfahren sei.

Das am genannten Orte am ausführlichsten beschriebene besteht in folgendem: Unmittelbar nach dem Tode des Thieres wird die Milz mit etwas Alkohol verrieben. Nach einer halben Stunde wird der Alkohol abfiltrirt und zum Rückstande 30^{ccm} einer 2procentigen Na_2SO_4-Lösung zugefügt. Nach 24 Stunden wird filtrirt, und das Filtrat mit dem mehrfachen Volum Alkohol gefällt. Der Niederschlag wird abfiltrirt, bei 37° C. getrocknet und mit 10^{ccm} destillirtem Wasser gemischt. Dann wird wieder vom unlöslichen Rückstand abfiltrirt und die Lösung eine Stunde im strömenden Wasser von 37° C. dialysirt. Andere Male wurde die Milz statt mit Alkohol mit einer Mischung von gleichen Theilen 75procentiger Na_2SO_4-Lösung und Glycerin zerrieben.

Hankin bezeichnet die von ihm dargestellten angeblich bacterienfeindlichen Stoffe als „schützende Eiweisskörper“ (defensive proteids) und bringt dieselben in Beziehung zur Immunität und Heilung von Infectionskrankheiten, ja er hat sogar zu ihrer Bezeichnung eine eigene complicirte Nomenclatur erfunden,[1] welche den von ihm supponirten Beziehungen dieser Körper zu den Bacterien einerseits und den Bacteriengiften andererseits Rechnung trägt. Auf alle diese Dinge will ich hier nicht eingehen, sondern mich nur beschäftigen mit der Frage, ob sich aus Organen von Thieren Körper darstellen lassen, deren Lösung für Bacterien im Reagensglase deletär wirkt. Ob die bacterienfeindlichen Eigenschaften derartiger Körper und des Serums in Beziehung zur Immunität stehen, das festzustellen muss späteren Untersuchungen vorbehalten werden, welche dann vor allem auch die neueren, nach den Arbeiten von Hankin erschienenen Immunitätsarbeiten eingehend zu berücksichtigen haben werden. Aus diesem Grunde kann ich auch die sogenannten bacterienfeindlichen Substanzen, welche Ogata[2] aus dem Blutserum isolirt haben will, unberück-

[1] Ueber die Nomenclatur der schützenden Eiweisskörper. *Centralblatt für Bacteriologie*. Bd. X. Nr. 11 u. 12.

[2] *Ebenda*. Bd. IX. Nr. 18 u. 19.

sichtigt lassen, weil deren angeblich antibacterielle Wirkung nur in Immunisirungs- und Heilungsversuchen zum Ausdruck gekommen ist.[1]

Lösungen von wirklich bacterientödtenden Körpern hat dagegen Christmas[2] aus dem Serum und den Organen von Kaninchen gewonnen. Christmas beschäftigt sich zunächst mit der bacterienfeindlichen Kraft des Serums. Er meint, dass das Serum diese Kraft zum Theil dem Gehalt an freier Kohlensäure verdankt, und dass weiterhin der von Metschnikoff und Hafkine[3] betonte „Wechsol des Mediums“ dabei eine Rolle spielt. Hafkine zeigte nämlich, dass schon das Uebertragen von Bacterien von einem guten Nährmedium in ein anderes, z. B. von Blutserum in Bouillon, viele Bacterien zum Absterben bringt. Doch kann auch Christmas aus diesen Momenten die abtödtende Kraft des Serums nicht ganz erklären. Vielmehr bleibt dem Serum, auch wenn die genannten Faktoren eliminirt werden, eine gewisse bacterienvernichtende Kraft, welche anscheinend durch gewisse Eiweisskörper bewirkt wird. Nach Christmas soll die Wirkung dieser Eiweisskörper bedeutend stärker hervortreten, wenn man sie durch Alkohol aus dem Serum ausfällt und den Niederschlag in einem der ursprünglichen Serummenge entsprechenden Quantum Wasser wieder auflöst.

Leider sind gerade diese letzteren Untersuchungen nicht mehr quantitativ, nach der Nuttal'schen Methode, gemacht, sondern Christmas hat sich damit begnügt, die makroskopisch wahrnehmbare schwächere Entwickelung einer Cultur in den betreffenden Flüssigkeiten zum Maassstab der bacterienfeindlichen Wirkung zu nehmen.

Weiterhin hat dann Christmas auch aus den Organen von Kaninchen eine Lösung angeblich energisch bacterienfeindlicher Körper dargestellt. Die Methode ist der Hankin'schen ähnlich. Das Thier wird mittels Aether getödtet, unter aseptischen Cautelen geöffnet, und die Organe: Leber, Milz, Herz, Nieren, Lunge herausgenommen. Die Organe werden sehr fein zerhackt und der Brei mit 50 ccm Glycerin übergossen und 24 Stunden stehen gelassen. Dann wird durch Drahtnetz filtrirt. Das Filtrat wird mit dem fünffachen Volum Alkohol gefällt und dann sofort der Alkohol vom Niederschlage abfiltrirt. Der Niederschlag wird zur Entfernung des Glycerins mehrmals mit absolutem Alkohl gewaschen. Dann wird der Alkohol abgepresst und der Niederschlag in 25 ccm destillirten Wassers aufgenommen. Durch die Mischung wird zur Entfernung der letzten Spuren Alkohol einige Stunden Luft hindurch geleitet. Ist aller Alkohol entfernt, so wird

[1] Auch die bei diesen letzteren von Ogata erzielten Erfolge konnten übrigens von Petermann (*Ann. de l'Inst. Pasteur,* T. V, p. 506 ff.) nicht bestätigt werden.

[2] *Ann. de l'Inst. Pasteur.* T. V. p. 487 ff.

[3] *Ann. de l'Inst. Pasteur.* T. IV.

filtrirt, und die erhaltene gelbe Lösung von Eiweisskörpern auf ihre bacterienfeindlichen Wirkungen geprüft.

Wird die Lösung mit Milzbrandbacillen geimpft, so bleibt sie steril. Auch bei Zusatz von Bouillon oder sterilisirtem Blutserum tritt erst Wachsthum ein, wenn die Menge der zugesetzten Nährflüssigkeit mehr wie $^2/_3$ der ursprünglichen Lösung beträgt.

Nach Christmas soll diese entwicklungshemmende Eigenschaft der Lösung der Organeiweisskörper besonders hervortreten, wenn die letztere von gegen Milzbrand immunen Kaninchen hergestellt wird. Bei normalen Kaninchen soll sie oft nur sehr schwach sein. Durch Erhitzen auf 75° C. wird sie vernichtet.

Da die Angaben in den Arbeiten von Hankin häufig lückenhaft und nicht ganz klar sind, und da ferner sowohl Christmas als Hankin nicht durch einweindfreie Methoden constatirt haben, dass die von ihnen dargestellten Eiweisskörper wirklich Bacterien in irgendwie erheblichem Maasse abzutöten vermögen, so schien es mir bei der Wichtigkeit, welche der Nachweis des Vorhandenseins oder der Bildung eines desinficirenden Körpers in den drüsigen Organen für die Lehre von der Immunität zweifellos hat, angezeigt, die Versuche dieser Forscher zu wiederholen, um so ein eigenes Urtheil über die Stichhaltigkeit ihrer Angaben zu gewinnen.

Die Zahlen, welche Hankin über die Abnahme der in seine Eiweisskörperlösungen gebrachten Milzbrandbacillen angiebt, bewegen sich meistens in Grenzen, welche noch innerhalb der bei derartigen Versuchen unvermeidlichen Fehlerquellen liegen. Nur in ganz wenigen Fällen ist eine wirklich zweifellose Vernichtung von Bacterien zu constatiren.

Christmas hat seine Versuche gar nicht quantitativ angestellt, ja er hat nicht einmal ermittelt, ob in seinen Lösungen die Bacillen überhaupt abgetödtet werden, sondern er hat sich damit begnügt, zu constatiren, dass die eingeimpften Milzbrandbacillen nicht wachsen. Dass aber zwischen Entwickelungshemmung und Tödtung ein fundamentaler Unterschied besteht, ist aus den zahlreichen Untersuchungen über die Wirkung der Desinfectionsmittel bekannt.

Es musste also bei der Nachprüfung der Angaben der beiden genannten Forscher das Hauptgewicht darauf gelegt werden, dass die Organauszüge mittels einer absolut beweiskräftigen Methode auf ihre bacterientödtende Kraft untersucht wurden.

Eine solche ist die ursprünglich von Prof. Flügge angegebene und von Nuttal[1] befolgte Methode.

[1] A. a. O.

Man füllt in eine Reihe von Reagensgläsern gleiche Mengen der zu prüfenden Flüssigkeit und impft in jedes mittels einer Platinöse oder Capillarpipette das stets gleiche Quantum einer Bacteriensuspension. Die gleiche Menge der Bacteriensuspension bringt man dann in eine oder mehrere Röhrchen mit verflüssigter Gelatine oder verflüssigtem Agar-Agar, und giesst zur Platte aus. Auf diese Weise bekommt man ganz genau die Zahl der in die zu prüfende Flüssigkeit eingebrachten Keime.

Die geimpften Gläser mit der zu prüfenden Flüssigkeit werden bei 37° C. gehalten und nach verschiedenen Zeiten wird immer zu je zweien verflüssigte Gelatine hinzugegossen, gemischt und zur Platte ausgegossen. So kann eine etwaige Abnahme quantitativ genau ermittelt werden. Stets je zwei Gläser zu verwenden ist wünschenswerth, damit nicht zufällige Versuchsfehler das Resultat unsicher machen.

Ich führe diese von Nuttal schon genau beschriebene Methode hier nochmals so ausführlich an, weil von mehreren späteren Autoren Vereinfachungen angegeben sind, welche aber entschieden keine Verbesserungen sind, sondern oft zu Fehlresultaten Veranlassung geben können.

Diese Vereinfachung besteht darin, dass zu einem bestimmten Quantum z. B 10 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit eine beliebige Menge einer Bacteriensuspension gegeben wird. Dann entnimmt man dem Gemisch sofort 1 ccm, mischt mit Gelatine und giesst zur Platte aus. Letztere soll dann angeben, wie viel Keime man in 1 ccm der Flüssigkeit gebracht hat. Um nun eine etwaige Abnahme der Keime festzustellen, entnimmt man in verschiedenen Zwischenräumen wieder 1 ccm — stets aus demselben Glase — und macht Platten. Durch diese anscheinende Vereinfachung führt man aber zwei Fehlerquellen ein. Erstens giebt die Controlplatte nicht richtig die Zahl der eingebrachten Keime an, weil, wie Smirnov und auch Nissen nachgewiesen haben, ein mehr oder weniger grosser Theil der eingebrachten Keime schon in den ersten Secunden oder in der ersten Minute von der bacterienfeindlichen Substanz des Serums vernichtet wird. Zweitens stützt man die ganze Untersuchung nur auf einen oder zwei Versuche. Wer aber viel über die bakterienvernichtenden Eigenschaften des Serums gearbeitet hat, weiss, dass unter den einzelnen Proben derselben Reihe oft ganz bedeutende Differenzen gefunden werden, deren Ursache bisher nur mangelhaft ergründet ist.

Nach dieser vereinfachten Methode hat auch Hankin gearbeitet; ebenso Christmas, soweit er seine Versuche quantitativ angestellt hat.

I. Nachprüfung der Hankin'schen Versuche.

Zunächst habe ich die Gewinnung eines bacterienvernichtenden Körpers nach der ersten von Hankin angegebenen Methode (s. oben S. 329) versucht.

Es wurde genau nach Hankins Angaben gearbeitet. Die schliesslich erhaltene Lösung war klar, enthielt aber in allen Fällen nur ganz geringe Spuren von Eiweiss.

In eine Reihe von sterilisirten Reagensgläsern wurden je 10 Tropfen der Lösung gebracht und mit Milzbrand- oder Typhusbacillen geimpft.

Es konnte jedoch weder in der aus Lymphdrüsen oder Milz von Hunden oder Kanichen, noch auch aus dem Kalbsthymus hergestellten Lösung jemals eine Abnahme der eingesäten Bacterien constatirt werden. Vielmehr begann von Anfang an eine Vermehrung derselben.

Dabei enthielt die Lösung fast immer schon bei der Einsat der Bacterien massenhafte Saprophyten, welche besonders die Zählung der Typhuskeime zu einer sehr unsicheren machten. Absolut vermeiden lässt sich das Hineingelangen von Saprophyten in die Lösung bei den zahlreichen Manipulationen, die bei der Herstellung vorgenommen wurden, eben nicht. Ihre rasche Vermehrung aber ist ebenfalls ein Beweis dafür, dass die Lösung bacterienfeindliche Eigenschaften nicht besitzt.

Nach den ersten Misserfolgen habe ich, um dem Einwande zu entgehen, dass die Organe und Säfte der von mir benutzten Thiere vielleicht zufällig überhaupt keine bacterienvernichtende Substanz enthalten hätten, auch stets das Serum des betreffenden Thieres auf seine bacterienfeindlichen Eigenschaften geprüft. Ich konnte dieselben stets als in ausgiebigem Maasse vorhanden nachweisen.

Es lag noch die Möglichkeit vor, dass durch unbemerkte Fehler von meiner Seite bei der complicirten Darstellung der Lösung nach der Methode von Hankin die bacterienfeindlichen Stoffe vernichtet waren. Um darüber Gewissheit zu erhalten, habe ich direct den mit $^1/_{10}$ gesättigter Na_2SO_4-Lösung hergestellten Organauszug auf seine abtödtende Wirkung geprüft. Denn wenn überhaupt bacterientödtende Stoffe vorhanden waren, so mussten sie natürlich auch hier — und zwar noch besser — zur Geltung kommen. Ich verwendete zum Ausziehen der Organe nicht mehr Na_2SO_4-Lösung, wie Hankin zur Lösung des Alkoholniederschlages. Aber auch die Organauszüge waren ohne jede Wirkung.

Die folgenden Tabellen zeigen eine Uebersicht dieser Versuche.

Tabelle I.

I.

Lösung des Alkoholniederschlages des Na_2SO_4-Auszuges der Milz und Lymphdrüsen vom Hunde.

Aussaat	Milzbrand	Typhus
Aussaat	1380	∞
nach 2 h	sehr viel	∞
„ 4 h	desgl.	desgl.
„ 24 h	desgl.	desgl.

II.

Lösung der Alkoholfällung eines Kalbsthymusauszuges in 20 ccm 0·7 procentiger NaCl-Lösung.

	Milzbrand	Typhus
Aussaat	4800	25700
nach 4 h	9000	∞

III.

Versuch mit der Lösung der Alkoholfällung des Na_2SO_4-Auszuges der Milz eines Hundes und mit Serum desselben Thieres.

	Milz		Serum	
	Milzbrand	Typhus	Milzbrand	Typhus
Aussaat	840	15750	840	15750
nach 1 h	sehr viel (viel Sapr.)	∞ viel Sapr.	700 680	keine Abnahme
„ $3^1/_2$ h	desgl.	∞ viel Sapr.	140 560	840 650
„ 24 h	desgl.	∞ viel Sapr.	0—0	0—0

IV.

Versuch mit Serum vom Kaninchen, Na_2SO_4-Auszug der Milz und Alkoholfällung aus diesem.

	Serum		Na_2SO_4-Auszug a. Milz		Alkoholfällung	
	Milzbrand	Typhus	Milzbrand	Typhus	Milzbrand	Typhus
Aussaat	1360 1470	25200 32000	1360 1470	25200 32000	1360 1470	25200 32000
nach 2 h	0—0	0—4	4000	∞	2500	∞
„ 14 h	0—0	0—0	∞ $\infty\infty$	$\infty\infty$	∞ ∞	$\infty\infty$ ∞

V.

Versuch mit Kaninchenserum, Na_2SO_4-Auszug aus Milz und Lymphdrüsen, und mit der Lösung des Alkoholniederschlages dieser Lösung.

	Serum		Na_2SO_4-Auszug a. Milz		Alkoholfällung	
	Milzbrand	Typhus	Milzbrand	Typhus	Milzbrand	Typhus
Aussaat	500	30000	532	10000	532	10000
nach 4^h^	0—0	40—46	3000	∞	1650	40000
„ 6^h^	0—0	0—0	∞	∞	∞	∞

Ebenso wirkungslos waren die nach der zweiten (S. 330 beschriebenen) Methode von Hankin hergestellten Extracte. Auch hier habe ich mich streng an Hankin's Angaben gehalten, aber nie auch nur die geringste bacterientödtende Wirkung constatiren können. Das zur Controle stets mitgeprüfte Serum dagegen tödtete Typhus- und Milzbrandbacillen immer prompt ab, wie aus der untenstehenden Tabelle ersichtlich ist.

Tabelle II. Versuche mit Kaninchenmilzextract. (Nach Hankin.)

Nr.		Serum		Milz	
		Milzbrand	Typhus	Milzbrand	Typhus
I.	Aussaat	770 685	3200 3500	770 685	3200 3500
	4^h^	54—15	430—800	2000 1400	11000 6000
	12^h^	0—0	0—0	∞ ∞ viel Sapr.	∞ ∞
II.	Aussaat	350—315	15750 13800	350 315	15750 13800
	2^h^	0—0	0—0	770 820	16000 14800
	5^h^	0—0	0—0	1200 1450	∞ ∞
III.	Aussaat	490—320	10080 8820	280 350	2700—2000
	2^h^	0—0	0—0	490 700	3500 3500
	4^h^	0—0	0—0	1400 1750	5000 5400
	20^h^	1—0	0—0	∞ ∞	∞ ∞
IV.	Aussaat	360 375	7020 6800	360 375	7020 6800
	3^h^	1—2	0—0	500 450	10000
	5^h^	0—0	0—0	1000 1150	∞ ∞
	20^h^	0—0	0—0	∞ ∞	∞ ∞

Ich darf wohl behaupten, dass durch meine Versuche sicher erwiesen ist, dass sich nach der Methode von Hankin kein bacterienfeindlicher Körper aus den Organen von Thieren isoliren lässt, und muss daher annehmen, dass die positiven Erfolge Hankin's auf Selbsttäuschung beruhen. Schon die von Hankin angegebenen Zahlen für die Menge der abgetödteten Bacillen sind wenig beweisend. Die wenigen Zahlen, die etwas zu beweisen scheinen, sind wahrscheinlich durch die fehlerhafte Methode der Prüfung in Hankin's Sinne zufällig günstig beeinflusst.

II. Nachprüfung der Versuche von Christmas.

Die Versuche wurden genau in der oben S. 331 beschriebenen Weise angestellt. Nur wurden diejenigen Thiere, bei denen gleichzeitig das Serum zur Controle geprüft wurde, statt durch Aether durch Verbluten getödtet.

Zunächst suchte ich zu ermitteln, ob durch das Fällen und Wiederauflösen von Serum thatsächlich die bacterienvernichtende Kraft gesteigert wird.

10 ccm Serum wurden in 50 ccm Alkohol eingegossen, umgerührt, und der Alkohol sofort vom Niederschlage abfiltrirt. Durch Abpressen zwischen Filterpapier wurde der Niederschlag weiter von Alkohol befreit, dann bei 37° ziemlich vollständig getrocknet und mit 10 ccm sterilisirtem destillirten Wasser gemischt. Nach kurzem Aufenthalt der Mischung bei 37° hatte sich fast alles wieder aufgelöst. Die Lösung wurde dann vom Rückstand abfiltrirt und geprüft.

Es geschah das in folgender Weise: Zunächst wurde $^1/_2$ ccm der Lösung mit verflüssigtem Agar-Agar gemischt und zur Platte ausgegossen, um zu ermitteln, ob in der Flüssigkeit Keime vorhanden waren. Dann wurden je 10 Tropfen in eine Reihe von Reagensgläsern eingefüllt und mit Typhus- und Milzbrandbacillen geimpft. Die Gläser wurden bei 37° gehalten und von Zeit zu Zeit einige zu Platten verwendet.

Eine andere Reihe von Gläsern wurde ungeimpft bei 37° gehalten, um zu sehen, ob eine Vermehrung der darin enthaltenen Saprophyten stattfand. Zur Controle wurden dann weiter eine Anzahl von Gläschen mit gewöhnlichem Serum beschickt und mit Typhus- und Milzbrandbacillen geimpft.

Das Serum war, wie ich hier gleich bemerken will, stets keimfrei.

Die Resultate der vergleichenden Prüfung sind in der folgenden Tabelle III enthalten.

Tabelle III.

	Serum		Gefälltes und wiedergelöstes Serum		
	Milzbrand	Typhus	Milzbrand	Typhus	Ohne Impfung
Aussaat	500 360	30000 37000	500 360	30000 37000	—
4^h	0—0	40—50	1—1	ca. 30000	—
24^h	0—0	0—1	0—0	600 500	—
Aussaat	350 315	15750 13800	350 315	15750 13800	—
2^h	0—0	0—0	5—8	13000	—
6^h	0—0	0—0	6—8	14800	—
Aussaat	490 320	10080 8820	490 320	10080 8820	—
2^h	0—0	0—0	6—10	6300 7000	—
4^h	0—0	0—0	5—27	9450 6800	—
20^h	1—0	0	∞ ∞	∞ ∞	—
Aussaat	360 375	7020 6800	360 375	7020 6800	—
3^h	1—2	0—0	800 650	10000 9000	—
5^h	0—0	0—0	350 200	15000 18000	—
Aussaat	1050 630	9450 12800	1050 630	9450 12800	420
2^h	0	19	1—2	9500 10710	—
4^h	0	0	0—1	700 950	25—33
24^h	0—2	0—0	0—1	0—0	0 -0
Aussaat	280 212	5040 5600	280 212	5040 5600	6
5^h	0—0	0—0	0—2	2540 2900	40
24^h	0—0	0—0	0—0	1100 500	0—0
48^h	0	0	0 ∞	150 450	—

Es geht aus der Tabelle hervor, dass das gefällte und wieder aufgelöste Serum meist von Anfang an Keime enthielt, dass aber bei längerem Aufenthalt bei 37° diese Keime sich nicht vermehrten, sondern sogar abgetödtet wurden. Diese Thatsache beweist, dass bei 37° die bacterienvernichtende Wirkung der Lösung energischer ist, wie bei Zimmertemperatur. Bei letzterer fand eine ununterbrochene Weitervermehrung der Saprophiten statt.

Milzbrand- und Typhusbacillen wurden in dem gefällten Serum zwar vernichtet, aber nicht so energisch wie im normalen Serum. Auf Typhusbacillen trat in manchen Versuchen sogar kaum eine vernichtende Wirkung hervor, trotzdem das Serum sämmtliche Typhuskeime abgetödtet hatte. Nach dieser Richtung hin kann ich also die Resultate von Christmas nicht völlig bestätigen.

Dass durch die Fällung und Wiederauflösung des Serums übrigens ein Schritt zur Reindarstellung des bacterienfeindlichen Körpers gethan sei, kann ich nicht zugeben, denn erstens war die Wirkung des gefällten und wiedergelösten Serums schwächer, zweitens aber löste sich ja die ganze Fällung, welche fast alle Eiweisskörper und Salze des Serums enthält, vollständig oder fast vollständig wieder auf. Es wird also nur ein Umweg eingeschlagen.

Ich berichte nunmehr über die Versuche, aus den Organen den bacterienfeindlichen Körper darzustellen.

Beim Eingiessen des Glycerinextractes der Organe in den Alkohol entstand eine sehr massige röthlich-weisse Fällung. Das Abfiltriren des Alkohols von diesem Niederschlag nahm trotz der Anbringung eines Absaugrohres mit Schleife und trotz der Vertheilung auf 2 Filter meist mehrere Stunden in Anspruch. Ebenso beanspruchte das nachherige Auswaschen des Glycerins mit reinem Alkohol etwa eine Stunde.

Der gewaschene und gut abgetropfte Niederschlag wurde durch Pressen zwischen Filtrirpapier möglichst von Alkohol befreit und dann mit sterilisirtem destillirten Wasser in einer Reibschale verrieben. Anfangs nahm ich hierzu nach der Angabe von Christmas nur 25 ccm Wasser, doch erhielt ich dann einen so dicken Brei, dass an ein Durchleiten von Luft und nachheriges Filtriren nicht zu denken war. Ich setzte daher stets circa 50 ccm Wasser zu. Auch dabei war die Mischung immer noch ziemlich dick. Durch die Mischung saugte ich mit der Wasserstrahl pumpe etwa 12 Stunden Luft hindurch und filtrirte dann. Ich erhielt dabei etwa 30 ccm einer dunkelgelben bis röthlichen, meist völlig klaren Flüssigkeit. Der bei weitem grösste Theil des Niederschlages blieb ungelöst auf dem Filter zurück.

Tabelle IV.

Nr.	Zeit	Erster Auszug Milzbrand	Erster Auszug Typhus	Zweiter Auszug Milzbrand	Zweiter Auszug Typhus
I.	Aussaat	300	2500	—	—
	4ʰ	0—0	0—0	—	—
	11ʰ	0—0	0—0	—	—
Ia.	Aussaat	150 185	6300 7560	—	—
Nach 8 tägig. Stehen bei Zimmertemp.	2ʰ	3	3780	—	—
	4ʰ	2	560	—	—
II.	Aussaat	150 185	6300 7560	150 185	6300 7560
	2ʰ	4—2	980 73	156 164	5200 4800
	4ʰ	3—8	26 8	148 45	4320 5040
	24ʰ	0—2	0—1	1—0	9450 ∞
	Aussaat	1800	ca. 100000 ∞	—	—
	4ʰ	82	∞	—	—
III.	Aussaat	1750 1520	12500 10200	1750 1520	12500 10200
	$2\frac{1}{2}$ʰ	1600 840	14800 12000	1500 1780	16000 18500
	5ʰ	1580 1800	14000 13300	2700 1560	35000 45000
	24ʰ	∞ ∞	∞ ∞	∞ ∞	∞ ∞
IV.	Aussaat	1680 1050	31500 26460	—	—
	4ʰ	208 156	18900 20060	—	—
	6ʰ	140 162	22060 25200	—	—
	24ʰ	126 138 81	8820 9450	—	—
V.	Aussaat	355 298	6870 7600	—	—
	2ʰ	0—0	3200 2800	—	—
	6ʰ	0—0	0—0	—	—
	24ʰ	0—0	0—0	—	—

Tabelle IV. (Fortsetzung.)

Nr.	Zeit	Erster Auszug		Zweiter Auszug	
		Milzbrand	Typhus	Milzbrand	Typhus
VI.	Aussaat	1400 1750	20790 17640	— —	— —
	2^h	27 15	19580 17640	2100 8500	26460 25000
	4^h	6—3	15120 17100	ca. 4000 4000	18900 25200
	24^h	0—0	1050 1520	∞ ∞	∞ ∞
	Aussaat	3000	—	—	—
	2^h	21	—	—	—
	4^h	8	—	5000 7000	—
	24^h	0—0	—	∞ ∞	—
	Aussaat	6000	—	—	—
	2^h	88	—	—	—
	4^h	27	—	10000 10000	—
	24^h	2—0	—	∞ ∞	—
	Aussaat	12000	—	—	—
	4^h	32 78	—	∞	—
	24^h	9—0	—	∞ ∞	—
VII.	Aussaat	1500	—	—	—
	5^h	2	—	—	—
	24^h	1	—	—	—
	Aussaat	3000	—	—	—
	5^h	8	—	—	—
	24^h	0	—	—	—
	Aussaat	5000	—	—	—
	5^h	4	—	—	—
	24^h	1	—	—	—

Tabell[e]

Nr.	Zeit	Erster Auszug		Zweiter Auszug		Erster Auszug mit 50 Proc. H_2O verd.		Erster Auszug mit 66 Proc. H_2O verd.		Erster Aus[zug] mit 25 Pro[c.] Bouillon	
		M.	T.	M.	T.	M.	T.	M.	T.	M.	T[.]
VIII.	Aussaat	1050	9450	1050	9450	—	—	—	—	—	[illegible]
		630	12800	630	12800						
	2^h	420	12600	0—710	11000	—	—	—	—	0—710	11[illegible]
		140	13860		15120						15[illegible]
	4^h	0—0	9500	0	14800	—	—	—	—	280	15[illegible]
			10710	560	15750	—	—	—	—		
	24^h	0—0	5670	0—0	42000	—	—	—	—	4 +	1[illegible]
			3150							∞ Sapr.	
IX.	Aussaat	280	5040	280	5040	280	5040	280	5040	—	[illegible]
		212	5600	212	5600	212	5600	212	5600		
	5^h	0—0	1050	3150	60000	290	—	1120	42000	26	[illegible]
			490	2520	50000	185		570		27	
	24^h	0—0	0	∞	∞	20000	—	∞	∞	5000 +	[illegible]
			420	∞	∞	∞		∞		30000 S.	
										1, sonst.	
										steril.	
	48^h	ca 30000	∞	∞	∞	∞	—	∞	∞	20000	
		0	∞	∞	∞	∞		∞		∞	
										0+∞ Sapr.	
										0	
X.	Aussaat	1500	35000	—	—	—	—	—	—	—	
		1650	40000								
	4^h	15	0—0	—	—	—	—	—	—	—	
		17									
	22^h	0 - 3	0—0	—	—	—	—	—	—	—	
	48^h	7—∞	0—0—0	—	—	—	—	—	—	—	
			∞								
XI.	Aussaat	127	12600	127	12600	—	—	—	—	—	
		183	11970	183	11970					Erster Aus[zug] + 7 Procen[t] Bouillon	
	2^h	1190	7490	6300	13860	—	—	—	—		
		980	9450	1960	15120						
	4^h	32	7560	2570	14490	—	—	—	—	96	14[illegible]
		9	10700	3100	8820						
	24^h	0—0	420	6300	13380	—	—	—	—	10	[illegible]
		0	490	9450	7560						

…er Auszug …50 Proc. …ouillon		Erster Auszug 1 St. auf 65° erhitzt		Erhitzter Auszug + 20 Proc. Bouillon		Erhitzter Auszug + 33 Proc. Bouillon		Erhitzter Auszug + 50 Proc. Bouillon		Serum		Gefälltes und wieder gelöstes Serum	
…	T.	M.	T.	M.	T.	M.	T.	M.	T.	M.	T.	M.	T.
·	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
·	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	19	1 2	9500 10710
…0	37800	121 108	—	680	12000	42	16900	1100	—	0	0	0—1	700 950
…+ …00 …r.	∞	0	300	—	—	—	—	—	—	0—2	0—0	0—1	0—0
·	—	—	—	—	—	—	—	—	—	280 212	5040 5600	—	—
·	—	26 32	—	—	—	—	—	—	—	0—0	0—0	0—2	2540 2900
·	—	0—12	0—0	—	—	—	—	—	—	0—0	0—0	0—0	1100 500
·	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0	0 ∞	150 450
·	—	1500 1650	35000 40000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
·	—	14—26	0—0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
·	—	17—23	0—0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
·	—	∞—∞ 16	0—0—0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
·	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
…ter Auszug …15 Procent Bouillon		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
…02	12600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
…6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

In der Lösung war Alkohol durch die Jodoformreaction kaum noch nachzuweisen. Im Gegensatz zu der Hankin'schen Lösung gab diese Lösung eine starke Eiweissreaction. Schon bei längerem Verweilen bei 35° trübte sie sich stark. Im Laufe von mehreren Tagen bildete sich bei dieser Temperatur ein starker Bodensatz. Trübung und Bodensatz bestanden aus Eiweisskörpern. Bei Temperaturen über 35° erfolgte die Eiweissausscheidung rascher. Bei 100° wurde fast alles Eiweiss bis auf geringe Spuren ausgeschieden. Die Reaction der Lösung war schwach alkalisch.

Wurde die Lösung gleich nach der Herstellung durch das Plattenverfahren auf ihren Bacteriengehalt geprüft, so erwies sie sich stets als keimfrei, und blieb es auch, nachdem sie 24 Stunden im Brütofen bei 37° aufbewahrt war. Es war dieses sogar der Fall, wenn bei ihrer Herstellung mit nicht sterilisirten Utensilien operirt wurde.

Die Lösung hatte aber nicht nur entwicklungshemmende, sondern auch stark desinficirende Kraft, wie aus sämmtlichen Versuchen der Tabellen IV und V hervorgeht. Auf Milzbrandbacillen war die Wirkung fast so stark, wie die des Serums, auf Typhusbacillen dagegen geringer. Die Zahl der Milzbrandbacillen war meist nach 3—20 Stunden auf 0 heruntergegangen. Bei den Typhusbacillen ist eine Abnahme der Keime bis auf 0 in den Versuchen I, II, V, IX und X ebenfalls zu constatiren. Doch geht die Abnahme immer langsamer vor sich, wie bei den Milzbrandbacillen. Dazu ist allerdings zu bemerken, dass die Zahl der eingesäten Milzbrandbacillen immer bedeutend geringer war, wie die der Typhusbacillen. Doch scheint dieses Moment nicht allein an der mangelhaften Abtödtung der Typhusbacillen schuld zu sein, denn in Versuch X z. B. wurden 40000 Typhusbacillen schon innerhalb vier Stunden vernichtet. In den Versuchen VI und VII habe ich die Zahl der eingesäten Milzbrandbacillen zwischen 1400 und 12000 variirt. Aber auch hier wurde die geringere Anzahl kaum schneller abgetödtet als die grössere. Beim Vergleichen der einzelnen Versuche wird man finden, dass die abtödtende Kraft der Lösung nicht in allen Fällen dieselbe ist. In den Versuchen III ist sie sogar überhaupt nicht vorhanden, im Versuch IV nur sehr schwach.

Wie ist nun die abtödtende Kraft der Lösung überhaupt zu erklären? Wird sie wirklich durch einen in ihr enthaltenen Eiweisskörper bedingt?

Zur Entscheidung dieser Frage müssen zunächst andere entwicklungshemmende und abtödtende Momente ausgeschlossen werden. Da in der Lösung immer noch etwas Alkohol zurückgeblieben war, so konnte dieser vielleicht, wenigstens zum Theil, die Schädigung der Bacterien bewirken. Doch zeigten mir vergleichende Controlversuche, dass man Bouillon mit 4 Procent Alkohol versetzen kann, ohne dass Milzbrand- und Typhusbacillen

dadurch an einer schon bald nach der Einsaat beginnenden, üppigen Vermehrung gehindert werden. Auch die Reaction der Lösung konnte kaum die Ursache des Absterbens der Bacterien sein, denn die Lösung reagirte nicht stärker oder kaum so stark alkalisch, wie unsere gebräuchlichen Nährböden.

Hiernach war es wohl wahrscheinlich, dass in der Lösung ein ähnlicher Körper wie im Blutserum wirksam war, ja man konnte sogar daran denken, dass einzig und allein das Blut, welches die zur Herstellung der Lösung benutzten Organe durchtränkte, den bacterienfeindlichen Körper an die Lösung abgegeben hatte.

Weitere Versuche zeigten indessen, dass es sich hier um etwas anderes handeln muss. Während die bacterientödtende Eigenschaft des frischen und des gefällten Serums durch Erhitzen auf 65° sicher vernichtet wird, behält die aus den Organen hergestellte Lösung ihre bacterienvernichtende Kraft auch, wenn sie eine Stunde auf 65° erhitzt wird. (Versuche VIII, IX, X.) Die Abtödtung scheint zwar meist etwas langsamer und unvollständiger zu erfolgen, wie bei der nicht erhitzten Lösung, doch wurden z. B. in Versuch X 35 000—40 000 Typhusbacillen innerhalb vier Stunden völlig vernichtet.

Dass die Bacillen nicht durch Inanition zu Grunde gehen, ebenso dass die aus den Organen hergestellte Eiweisslösung unter Umständen einen sehr guten Nährboden für die Bacterien abgeben kann, konnte ich leicht nachweisen.

Setzt man zu der Eiweisslösung Bouillon in Mengen von 7—50 Procent, so sieht man bei 25 Procent Bouillonzusatz noch Abtödtung eintreten. Selbst in der auf 65° erhitzten Lösung ist bei einem Gehalt von 50 Proc. Bouillon immer noch, innerhalb der ersten Stunden wenigstens, keine Spur von Wachsthum der eingebrachten Bacillen zu constatiren (Vers. VIII).

Erst bei einem Bouillonzusatze von 50 Procent scheint die bacterienfeindliche Kraft der Lösung gebrochen zu werden. Daran ist aber weniger die Bouillon als guter Nährboden schuld, als vielmehr die Verdünnung, denn 50—66 Procent Wasserzusatz hatten in Vers. IX dieselbe Wirkung, jedenfalls eine stärkere wie 25 Procent Bouillon.

Der Einfluss der Verdünnung tritt auch deutlich hervor bei den in der Tabelle unter der Rubrik „Zweiter Auszug“ angeführten Versuchen. In diesen wurde nämlich der nach dem Filtriren der Eiweisslösung auf dem Filter zurückbleibende Rückstand nochmals mit 25^{ccm} Wasser eine Stunde ausgezogen, und die entstandene Lösung abfiltrirt. Manchmal hatte diese Lösung noch eine ziemlich energische bacterienvernichtende Kraft, sehr häufig aber kam es darin schon zur üppigen Vermehrung der Milz-

brand- und Typhusbacillen. An Eiweissgehalt war diese zweite Lösung der ersten fast gleich.

Aber auch die erste Lösung ist unter Umständen für Typhus- und Milzbrandbacillen ein guter Nährboden — selbst ohne Verdünnung.

Hier findet sich wieder eine gewisse Analogie mit dem Serum. Die bacterienfeindliche Eigenschaft geht nämlich verloren bei längerem Stehen, besonders bei 35°.

Nach achttägigem Anfenthalt bei Zimmertemperatur war im Versuch Ia das Abtödtungsvermögen nur unbedeutend gesunken. Wurden dagegen besäte Gläschen bei 35° 48 Stunden gehalten, so hatte, sofern nicht vorher vollständige Abtödtung erfolgt war, eine üppige Vermehrung der Typhus- und Milzbrandbacillen stattgefunden. (Vers. IX u. X).

Eigenthümlich ist auch die wiederholt constatirte Thatsache, dass ein bacterienfeindlicher Einfluss durchaus nicht hervortritt, wenn der alkoholische Niederschlag des Glycerinauszuges aus den Organen mittels Aether vom Alkohol befreit, dann getrocknet und mit Wasser ausgezogen wird. Es beginnt in einem aus dem getrockneten Niederschlag hergestellten wässrigen Extract stets sofort nach der Einsaat eine üppige Wucherung der Bacterien, obwohl die Lösung sich äusserlich — was Eiweissgehalt und die allmähliche Abscheidung dieses Eiweisses bei 35° anlangt — nicht von der wirksamen Lösung unterscheidet.

Aus den angeführten Thatsachen scheint mir hervorzugehen, dass wir den aus den Organen hergestellten bacterienfeindlichen Körper vorläufig nicht mit dem im Serum enthaltenen identificiren oder gar annehmen dürfen, dass die desinficirende Kraft des Organauszuges nur dem Blute entstammt. Dafür spricht auch noch die Thatsache, dass bei den entbluteten Thieren die Wirkung der Organauszüge nicht schwächer war, wie bei den mit Aether getödteten, deren Organe strotzend mit Blut gefüllt waren.

Weiterhin spricht dafür auch der Umstand, dass man aus fast absolut von Blut befreiten Organen, z. B. einer Kalbsthymus, welche zerhackt kaum eine Spur einer röthlichen Tingirung zeigt, in der angegebenen Weise bacterienfeindliche Lösungen gewinnen kann, wie folgender Versuch zeigt.

	Milzbrand	Typhus
Aussaat	1750 2320	12500
4h	1050 978	9150
20h	56—44	3500
48h	∞ ∞	∞ ∞

Die Wirkung war allerdings etwas schwächer wie bei den Eiweisslösungen aus Kaninchenorganen, doch ist zu berücksichtigen, dass die Thymus erst mehrere Stunden nach der Tödtung der Thiere zur Verwendung kommen konnte.

Durch Erhitzen auf 65° oder durch viertägiges Stehen bei Zimmertemperatur erlosch die bacterienfeindliche Kraft der Thymuslösung vollständig.

Es lassen sich also nach der Methode von Christmas thatsächlich aus den Organen bacterienfeindliche Körper gewinnen, die vielleicht auch Eiweisskörper sind. Ganz sicher lässt sich das letztere aber keineswegs behaupten, vielmehr sind zur sicheren Feststellung der Natur dieser Körper, besonders auch zur Entscheidung der Frage, ob dieselben schon im lebenden Organismus als solche vorkommen, noch genaue Untersuchungen erforderlich, mit deren Ausführung ich zur Zeit beschäftigt bin.

[Aus dem Laboratorium der Brehmer'schen Heilanstalt zu Görbersdorf.]

Weitere Untersuchungen über die Immunität der Tauben gegen Milzbrand.

Von

Dr. E. Czaplewski,
ehem. Vorstand des Laboratoriums der Dr. Brehmer'schen Heilanstalt zu Görbersdorf i./Schl.,
z. Z. Assistenzarzt am Pathol. Institut zu Tübingen.

Seit der Veröffentlichung meiner „Untersuchungen über die Immunität der Tauben gegen Milzbrand",[1] deren wesentliche Resultate von meinem hochverehrten Lehrer, Hrn. Prof. Baumgarten, bereits in einer vorläufigen Mittheilung[2] bekannt gegeben waren, ist eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen, welche den erwähnten Gegenstand theils nur streifen, theils ausführlicher behandeln. Zunächst fanden die Resultate meiner Arbeit, wie zu erwarten stand, einen heftigen Angreifer in Metschnikoff selbst.[3] Ich bin ihm bis jetzt meine Antwort schuldig geblieben, theils wegen anderer dringenderer Arbeiten, theils weil ich die Zeit zur Antwort noch nicht recht geeignet hielt. Ich glaubte dies um so eher zu können, als bereits Baumgarten[4] meine Vertheidigung übernommen. Da mir nun aber von Sawtschenko[5] gewissermassen ein Vorwurf aus meinem Schweigen gemacht wird, glaubte ich nicht länger mit meiner Antwort zögern zu sollen, zumal ich auch von Lubarsch[6] direct angegriffen wurde.

---

[1] *Inaugural-Dissertation.* März 1889. Königsberg. Abgedruckt in Ziegler's *Beiträgen zur pathol. Anatomie.* Bd. VII. S. 49.

[2] *Centralblatt für klinische Medicin.* 1888. Nr. 29. S. 515.

[3] *Annal. de l'Institut Pasteur.* 1890. Nr. 1. p. 38ff. — *Ebenda.* 1890. Nr. 2. p. 65 ff.

[4] *Jahresbericht für 1888.* S. 431—434.

[5] *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. IX. Nr. 14. S. 473.

[6] *Zeitschrift für klinische Medicin.* 1891. Bd. XVIII. Hft. 5 u. 6. Bd. XIX. Hft. 1—4.

Ich will nun versuchen, mich gegen die erhobenen Einwände und Angriffe zu vertheidigen. Zu diesem Zwecke werde ich mir erlauben, zunächst auf die hauptsächlichsten in Frage kommenden Arbeiten genauer einzugehen, um auch meinerseits dieselben auf die Stichhaltigkeit der vorgebrachten Einwände und Beweise zu prüfen.

I.

Den ersten Angriff erfuhr meine Arbeit von Metschnikoff in seinem Artikel „Deux travaux du laboratoire de M. Baumgarten dirigés contre la théorie des phagocytes".[1]

Nach einer kurzen Uebersicht über meine Arbeit, wirft er mir zunächst vor, dass ich die über mein Thema bereits vorhandene, allerdings spärliche, Litteratur ignorirt hätte. Ich kann mir auch jetzt noch keinen allzu grossen Vorwurf daraus machen, dass ich die beiden Beobachtungen von Hess[2] und Nuttall[3] nicht erwähnt habe. Mit viel grösserem Rechte hätte er mir das Nichtcitiren von Oemler[4] vorwerfen können.

Was nun Hess anlangt, so hat er nur mit einer einzigen Taube experimentirt, welche in 14 Tagen nicht weniger als 10 Impfungen mit virulentem Milzbrandmaterial (in Ziegler'schen Glaskammern) überstehen musste. Er constatirte dabei reichliche Leukocytose und Abnahme der Bacillen „in dem Maasse, als die Leukocyten reichlicher vorhanden sind". Freie Bacillen fand er „nur in den Kammertheilen, in denen sich die Leukocyten spärlicher vorfinden". Sonst umgaben die Leukocyten die Bacillen in dichten Haufen oder waren an ihnen perlschnurartig aufgereiht. Das Vorkommen von Phagocyten, und zwar zahlreichen Phagocyten, ist also in diesem Falle ausdrücklich betont, und ist daran auch gar nicht zu zweifeln. Dass aber die Bacillen **durch den Einschluss in Zellen** zu Grunde gegangen sind, ist nicht bewiesen. Wir wollen dabei ganz davon absehen, dass durch die gewählte Versuchsanordnung (Ziegler'sche Kammern mit Milzbrandmaterial subcutan eingebracht) die Versuchsbedingungen complicirte werden, wie bereits Baumgarten[5] betonte. Im hängenden Tropfen, der von mit Milzbrandbacillen geimpftem

---

[1] *Annal. de l'Institut Pasteur.* 25. Janv. 1890. T. IV. Nr. 1. p. 35 ff.

[2] Virchow's *Archiv.* 1887. Bd. CIX. S. 379, 381.

[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. IV. S. 378.

[4] Experimentelle Beiträge zur Milzbrandfrage. *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* 1876—80. Bd. II—VI.

[5] *Jahresbericht für 1888.* S. 434.

Taubenblut angelegt wurde, beobachtete Hess ein Anwachsen der Bacillen zu langen Fäden und Sporenbildung. — Aus der zweiten erwähnten Arbeit von Nuttall[1] citirt Metschnikoff nur das Factum, dass Milzbrandbacillen im Taubenblut ausserhalb des Organismus zu wachsen vermögen, und dass sie $2^1/_2$ Stunde nach Einsaat sich zu vermehren beginnen. Wir wollen von dem schon oft gemachten Einwande ganz absehen, dass man von Resultaten, die man aus dem Körper entzogenen Blut erhalten, nicht Schlüsse auf das Verhalten des lebenden circulirenden Blutes machen darf; Metschnikoff vergisst aber dabei ganz zu bemerken, dass, sogar in derselben von ihm citirten Tabelle, sich auch die Notiz findet, dass diesem **Wachsthum** eine **Degeneration** der Bacillen **vorausgeht**, deren Maximum als in $1^1/_2$ Stunden erreicht angegeben ist. Drei Seiten weiter (S. 381) hätte er in derselben Arbeit von Nuttall finden können: „Das Vogelblut schien nur eine geringe bacterientödtende Kraft zu besitzen. Die Degeneration war namentlich geringfügig, was die Menge der degenerirten Bacillen anlangt; dagegen traten die Degenerationserscheinungen sehr rasch ein. Auch konnte ich schnelle Aufnahme durch Leukocyten beobachten. Aus der Abbildung Fig. 7 ist indess ersichtlich, dass die absolute Menge der degenerirten freien Bacillen immerhin noch recht bedeutend war." „Der geringe quantitative Effect schien hauptsächlich dadurch bedingt zu sein, dass der Blutstropfen, sowie er auf's Deckglas gebracht war, gerann und ausser einem festen Coagulum nur ganz wenig blutig gefärbte Flüssigkeit zurückliess. Spätere Versuche, in denen das rasche Coaguliren durch vorgängiges Defibriniren vermieden, und eine grössere Menge Blut verwandt wurde, lassen keinen Zweifel an der **energischen** bacterienvernichtenden Kraft des Vogelblutes aufkommen."

Man vergleiche dazu weiter Tabelle XII, Vers. 12.[2] Diese Versuche sprechen nicht gerade für, sondern direct gegen Metschnikoff.[3] Richtig ist freilich die Thatsache auch, dass Milzbrandbacillen in dem Körper entzogenen Blut von Tauben später sehr wohl zu wachsen vermögen und auch reichlich Sporen bilden, wie es von Metschnikoff und anderen Beobachtern in der Folge des Oefteren beobachtet wurde.

Wenn Hess und Metschnikoff bei Tauben reichliche Phagocytose beobachteten, so dass Letzterer die mit Milzbrand inficirten Tauben sogar

---

[1] A. a. O.

[2] A. a. O. S. 387.

[3] Ich habe die angezogenen Stellen deshalb so ausführlich wiedergegeben, weil Metschnikoff in verschiedenen Arbeiten jenes herausgegriffene einzelne Factum, dass die Milzbrandbacillen in dem Körper entzogenen Taubenblut nach einiger Zeit reichlich zu wachsen vermögen, als Argument gegen meine Arbeit in's Feld führt.

gewissermassen als Demonstrationsobjecte für Phagocytose empfehlen konnte, während wir in unseren Versuchen die Phagocytose bei immunen Tauben vollständig vermissten, so ist diese geringe Uebereinstimmung in der That höchst auffallend.

Man hat aus meiner Arbeit irrthümlich den Schluss gezogen, dass ich damit auch die Möglichkeit des Vorkommens von Phagocytose bei immunen Tauben überhaupt ganz in Abrede stellen wollte. Ich meines Theils verwahre mich ausdrücklich gegen diese Unterschiebung. Ich habe nur bei unseren immunen Versuchstauben keine Phagocyten beobachten können.

Worauf es mir ankam, das war, den Beweis zu liefern, dass die Milzbrandbacillen in grösster Zahl auch **ohne** Aufnahme seitens der Zellen **frei** im Gewebe zu Grunde gehen können. Darin liegt der **Schwerpunkt** der Frage.

Ob da z. B. auch die von mir mehrfach erwähnten Bacillenbröckel wirklich, wie Metschnikoff will, im Leibe von seinen Makrophagen gelegen haben sollen, ist dabei dann vollkommen gleichgültig. Natürlich habe ich, wie es doch wohl bei einer solchen Untersuchung nothwendig war, eifrigst nach bacillenhaltigen Zellen gesucht. Nach dem Erscheinen des Metschnikoff'schen Artikels habe ich meine Präparate nochmals auf diese „Makrophagen" hin, welche jene „Bröckel" umschliessen sollten, angesehen, ohne mich von ihrer Existenz überzeugen zu können. Aber vielleicht, könnte mir Metschnikoff vorwerfen, war ihr nicht Nichtauffinden der gewählten Gram-Günther'schen Methode zur Last zu legen, obwohl doch auch mit dieser Methode bacillenhaltige Zellen bei den für Milzbrand empfänglichen Tauben von Versuch 14 und 15 sehr gut nachweisbar waren. Man musste also immerhin für neue Untersuchungen auch andere Methoden heranziehen.

Ganz abzuweisen ist der Einwand Metschnikoff's, dass die Degeneration der beobachteten frei zu Grunde gehenden Bacillen den in einigen Fällen erwähnten Kokken zur Last zu legen sei. Die Kokken fanden sich immer nur in ganz wenigen Exemplaren; ich glaubte den erhobenen Befund natürlich aber nicht unerwähnt lassen zu sollen. Gewiss bestehen die von Metschnikoff citirten Beobachtungen Pasteur's über den schädigenden Einfluss fremder Mikroben auf Milzbrandbacillen vollkommen zu Recht. Man vergleiche dazu Koch's Befunde,[1] welcher die Frage offen lässt, ob diese fremden Bacterien „nur secundäre" und, wie er vorläufig annehmen müsse, „bedeutungslose Verunreinigungen eines ursprünglich reinen Krankheitsprocesses sind in demselben Sinne, wie man

---

[1] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. I. S. 42, 43. Photogr. Tab. VI u. VII. Nr. 32—39.

von einer Verunreinigung einer Bacterien-Reincultur spricht, oder dahin verirrte, ursprünglich gleichfalls selbst pathogene Bacterien."[1] Um aber eine schädigende Wirkung im Sinne Pasteur's ausüben zu können, dazu gehören schon ganz andere Mengen von fremden Mikrobien, als wie ich sie zu beobachten Gelegenheit hatte, nicht bloss versprengte Exemplare. Uebrigens konnte ich ja selbst bei der mit Milzbrand und Staphylococcus pyogenes aureus geimpften Maus stellenweise die schönsten Exemplare beider Mikrobien zwischen einander gelagert finden.

In der zweiten Nummer[2] liess dann Metschnikoff bereits die ausführlichen Resultate seiner Nachprüfungen an Tauben folgen. Er konnte zunächst die verhältnissmässig sehr geringe Empfänglichkeit der Tauben gegen Milzbrand bei subcutaner und intramusculärer Impfung bestätigen. Er fand aber, dass sie bei Impfung in die vordere Augenkammer fast ausnahmslos an Milzbrand zu Grunde gehen.

Er wies ferner nach, dass sie auch bei subcutaner und intramusculärer Impfung an Milzbrand **starben**, wenn die Impfung mit Passagemilzbrand (von einer milzbrandig gewordenen Taube aus) ausgeführt wurde. Auch er fand, dass die Empfänglichkeit der Tauben mit dem Alter derselben geringer wurde. Es fanden sich aber auch einige junge Thiere, welche sogar Passagemilzbrand (einmal bis zur zwölften Passage) überstanden. Ueber den Einfluss der Rassen auf die Empfänglichkeit konnte auch er zu keinen sicheren Schlüssen kommen.

Meist zeigte sich die Widerstandsfähigkeit nach Ueberstehen der ersten Impfung bedeutend erhöht. Ausnahmsweise starb eine Taube bei der zweiten Impfung mit gewöhnlichem Milzbrandvirus nach Infection in die Vorderkammer.

Von 10 mit gewöhnlichem Milzbrand geimpften Tauben starben 5, von 26 mit Passagemilzbrand geimpften starben 23 (in 20 Stunden bis 7 Tagen) und blieben nur drei am Leben.

Auch für Meerschweinchen und Kaninchen zeigte das Passagevirus erhöhte Virulenz. Die Krankheitsdauer wurde für erwachsene Meerschweinchen von 36—37 Stunden auf 22—30 Stunden herabgesetzt. Bei den Kaninchen war der Effect nicht so klar ausgesprochen, doch überlebte keines die Impfung länger als 58 Stunden. Die Resultate stehen also in (scheinbarem!) Widerspruch zu den Mittheilungen Kitt's,[3] welcher, wenn auch nicht constant, eine Abschwächung der Virulenz der Milz-

[1] A. a. O. S. 43.

[2] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1891.

[3] „Einiges über den Milzbrand bei Vögeln und die Pasteur'sche Schutzimpfung". *Jahresbericht der Königl. Central-Thierarzneischule zu München.* 1884—1885. S. 92 ff.

brandbacillen im Taubenkörper bis zum Grade ungefähr eines Vaccin II beobachtet haben wollte. In kleinen Tuben und im hängenden Tropfen konnte Metschnikoff ein Wachsthum und Sporenbildung der Milzbrand bacillen auch in dem Humor aqueus von Tauben, sogar von solchen, welche bereits einmal Milzbrand überstanden hatten, beobachten.

Nach Einführung von Sporenmaterial (von virulentem Milzbrand, aber auch von premier vaccin) in die vordere Augenkammer von immunen Tauben, konnte Metschnikoff am nächsten Morgen bereits ein Auskeimen zu Fäden constatiren. Darauf trübte sich das Kammerwasser durch Leukocyteneinwanderung und die Bacillen gingen schliesslich in verschieden langen Zeiträumen (bis zu sechs Tagen) zu Grunde, — wie, erwähnt er nicht weiter. Er bildet einige Phagocyten aus solchen Augen ab, auch einige frei degenerirte (Planche 1, Fig. 1 H, Deux bactéridies dégénérées et accolées l'une à l'autre), die ich nach seiner Figur übrigens — keinesfalls ohne seine specificirte Angabe für degenerirte, sondern im Gegentheil für recht wachsthumskräftige mit den bekannten Hüllen (welche sich nur bei sehr gut entwickelten Exemplaren zu finden pflegen) versehene Milzbrandbacillen gehalten hätte. Leider macht Metschnikoff im Text keine Angaben darüber, ob und wie viel degenerirte Milzbrandbacillen frei in dem Exsudat aus den Augen dieser refractären Tauben nachzuweisen waren. Einige Male vermochte er sogar zu beobachten, dass Milzbrandsporen bei Tauben nach Einbringung in ein Auge, welches bereits zwei bezw. fünf Tage vorher eine ebensolche Impfung siegreich überstanden, auskeimten. Als er den Versuch an demselben Auge bei der zweiten Taube nach Ablauf eines Monats wiederholen wollte, erhielt er dagegen dieses Mal ein negatives Resultat.

Bei Tauben, welche eine subcutane oder intramusculäre Impfung überstehen, fand Metschnikoff die Verhältnisse conform. Mitunter bildet sich auch ein umfangreiches Oedem an der Impfstelle, in dem sich die Bacillen zahlreich vermehrten. Die Erkrankung kann bis über acht Tage sich hinausziehen, heilt aber schliesslich unter Bildung eines Sequesters, welcher sich sehr langsam abstösst. Nachfolgende Inoculationen bei solchen geheilten Tauben führen zu keiner ernsten Erkrankung. An eingeführten Sporenfäden keimen die Sporen (auch bei Einhüllung in sterilisirte Watte) mehr oder minder zahlreich aus. Wegen der Unmöglichkeit, den Ausgang der Infection vorher zu sehen, liess Metschnikoff alle seine Tauben leben, bis event. der Tod an Milzbrand eintrat. Für die Untersuchung entnahm er kleine Tropfen Exsudat. Sofort nach Inoculation (meist mit Milzbrand-Meerschweinchenblut; wieviel?) bildet sich eine entzündliche Reaction heraus. Bereits nach vier Stunden constatirte er einen Afflux von Leukocyten, von denen eine gewisse Zahl (Mikrophagen) 1—9 meist dunkel gefärbte Bacillen enthielten.

Allmählich wird die Leukocytenansammlung immer stärker, es treten dann auch Makrophagen auf. Mitunter fand Metschnikoff 24—48 Stunden nach der Impfung nur noch selten freie Bacillen, während der grösste Theil im Leibe von Makro- resp. Mikrophagen lag und zwar in allen Stadien der Degeneration. Hin und wieder begegnete er auch freien Bacillen, von denen ein Theil normales Aussehen zeigt, während der andere mehr oder weniger degenerirt erscheint. Von diesen letzteren konnte mitunter beobachtet werden, dass sie bereits von Phagocyten aufgenommen gewesen waren und aus deren Innerem durch Zerfall der Zelle wieder frei wurden. Er betont, dass dieses Phänomen nicht nur artificiell bei der Präparation des Deckgläschens, sondern auch unzweifelhaft im Thierkörper häufiger vorkommt, worauf die Zeichen von Kerndegeneration an gewissen bacillenbeladenen Phagocyten hinweisen. Besonders augenfällig fand er diese Erscheinung bei einer Taube, welche am nächsten Morgen an hochgradigem Milzbrand einging. Er giebt dann zu, dass aber doch nicht alle freigefundenen degenerirten Bacillen aus dem Innern von Phagocyten zu stammen brauchten, da sich ja auch in jeder, selbst jüngeren Cultur und in den empfänglichsten Thieren stets einzelne Bacillen mit allen Anzeichen des Absterbens finden, ohne dass man für dieses letztere irgend eine Phagocytenthätigkeit verantwortlich machen könnte. Nachdem Metschnikoff dieses Factum zugestanden, dürfte es ihm schwer fallen, zu beweisen, dass die von Phagocyten aufgenommenen Bacillen thatsächlich durch die Fressthätigkeit der Phagocyten und nicht etwa von selbst oder durch anderweitige celluläre Einflüsse zu Grunde gehen, wenn sie auch sonst frei zu Grunde gehen können. — Bei allen seinen Versuchstauben fand Metschnikoff regelmässig beide Arten von Phagocyten. Am zahlreichsten beobachtete er sie bei den am meisten refractären Tauben und bei denen, welche sich nach einer wohl schweren Affection ausheilten. Bei den Tauben, welche an Milzbrand starben, war die Zahl der bacillenhaltigen Zellen stets viel geringer, die Bacillen lagen meist frei zwischen den Zellen. Dann fand sich aber dafür meist eine sehr deutliche Phagocytose im geimpften Muskel. Aehnliche Vorgänge der Leukocyteneinwanderung und Phagocytose beobachtete Metschnikoff auch an geimpften Augen. Er erwähnt grosse Makrophagen mit parallel gelagerten eingeschlossenen Bacillen. Mitunter sollen die Bacillen so zahlreich sein, dass der Kern ganz verdeckt wird. Mit diesen Formen versucht er die von mir öfters erwähnten Häufchen von Bacillenbröckeln zu erklären, bei denen mir nur die einschliessende Zelle und ihr Kern entgangen wäre. Ich muss diesen Erklärungsversuch nochmals als irrig durchaus zurückweisen (s. oben). Auch habe ich öfters solche Häufchen von Bröckeln degenerirter Milzbrandbacillen auch neuerdings wieder gar nicht selten, selbst in Präpa-

raten aus Culturen beobachten können, und andererseits sind mir die von ihm mit Bacillen ganz überladenen Zellen, bei denen selbst der Kern fast verdeckt wird, sehr wohl bekannt.

Nachdem Metschnikoff die Phagocytose in mehr als 40 Milzbrandimpfversuchen an Tauben beobachtet, fasst er dieselbe als allgemeine Regel auf und erklärt sich für Hess gegen mich und Lubarsch.[1] Meine negativen Befunde sind ihm einfach ein Beweis für meine ungenügende Beobachtung; zum Theil will er sie auch auf mangelhafte Methoden zurückführen, ein allerdings sehr bequemes Mittel, sich unbequemer widersprechender Resultate anderer Autoren zu entledigen. Durch die letztere Annahme seien aber meine Beobachtungen allerdings nicht vollständig zu erklären, da ich doch auch mit diesen „mangelhaften" Methoden Phagocyten an der Impfstelle bei zwei an Milzbrand eingegangenen Tauben nachweisen konnte. Er bestätigt diese Beobachtung, fügt aber hinzu, dass er auch in Leber und Milz solcher Tauben Milzbrandbacillen innerhalb von Zellen fand, während ich in diesen Organen nur freiliegende sah.

In den ausgeheilten oder refractären Tauben konnte er Milzbrandbacillen durch Cultur einmal noch am sechsten Tage nachweisen. Meist gingen sie viel früher zu Grunde; doch erhielt er mit dem Exsudat von der Impfstelle gewöhnlich noch 24 Stunden nach der Infection Culturen. Auch ihre Virulenz hatten diese Culturen durch ein- bis mehrtägigen Aufenthalt der eingeimpften Bacillen im Auge refractärer Tauben nicht verloren. — Durch directe Beobachtung unter dem Mikroskop konnte Metschnikoff den Beweis führen, dass die Milzbrandbacillen auch lebend aufgenommen werden können. Indem er einzelne Phagocyten isolirte, daraus Culturen züchtete und diese auf Meerschweinchen verimpfte, lieferte er den Nachweis, dass die Phagocyten auch virulente Milzbrandbacillen aufzunehmen im Stande sind. — Seine Anschauung fasst er in folgende Sätze zusammen:

1) Die Immunität der Tauben ist nur relativ.

2) Die Milzbrandbacillen sind durchaus nicht unfähig, im Körper und Körpersäften der Tauben zu leben.

3) Die Zahl der extracellulär gestorbenen Bacillen ist viel geringer als die der intraphagecytär gestorbenen.

4) Beide Arten von Phagocyten können lebende und virulente Milzbrandbacillen aufnehmen.

5) Das Milzbrandvirus verstärkt sich im Organismus der Taube.

[1] Auch Lubarsch hatte (*Centralblatt für Bacteriologie*, 1889, Bd. VI, S. 486) bei einer Taube Immunität ohne Phagocytose beschrieben.

Zum Schlusse betont er noch: Die Phagocyten spielen eine sehr wichtige Rolle bei den Infectionskrankheiten im Allgemeinen, und beim Milzbrand der Tauben im Besonderen, womit aber durchaus nicht bewiesen sei, dass man nicht eines Tages ein anderes wirksames Princip finden werde, welches die Thätigkeit der Phagocyten unterstützt und uns nur bis jetzt noch verborgen ist. Mehr Zugeständnisse kann man ja billigerweise jetzt gar nicht verlangen. Nach seinen Untersuchungen seien meine Resultate in ihren wesentlichsten Punkten unhaltbar.

Neue Beiträge zur Kenntniss der Milzbrandinfection bei Tauben finden wir weiter in einer Arbeit von P. Canalis und B. Morpurgo „über den Einfluss des Hungers auf die Empfänglichkeit für Infectionskrankheiten."[1] Die Verfasser impften die Tauben mit einer Platinöse von 2 mm Durchmesser Milzbrandagarreincultur (nicht über einen Monat alt, sehr reich an freien Sporen!) in Hauttasche an der Innenseite eines Flügels.

Von 12 inficirten und unter gewöhnlichen Verhältnissen gehaltenen Controltauben starben nur 2 nach 4 resp. 7 Tagen an Milzbrand, 2 weitere nach 17 resp. 57 Tagen ohne nachweisbare Ursache, ohne Milzbrandbacillen im Blut. Von 16 Tauben, welche zum Theil schon (bis zu 7 Tagen) vor der Impfung gehungert hatten, theils von der Impfung ab in den Hungerzustand versetzt wurden, starben 15 in 2 bis 7 Tagen an Milzbrand (Bacillen im Blut). Bei der sechzehnten (welche am 7. Hungertage geimpft, bereits am folgenden Tage todt gefunden wurde) konnten die Bacillen nur an der Impfstelle, nicht im Blute nachgewiesen werden. An der Impfstelle fand sich eine mehr oder weniger ausgesprochene ödematöse Anschwellung, meist nur local, selten über den ganzen Flügel verbreitet, nie Eiterung.

Die Autoren fanden weiter, dass „nach Exstirpation der ganzen oder eines grösseren Theils der Bauchspeicheldrüse die Widerstandsfähigkeit der Tauben gegen Milzbrandinfection vermindert ist, und dass dies in auffälliger Weise bei den Thieren, welchen man die ganze Drüse weggenommen hat, eintritt." Ferner constatirten sie: „Tauben, welche vor der Inoculation 6 Tage lang gehungert haben, werden nicht milzbrandig, wenn man sie unmittelbar nach der Impfung wieder zu ernähren anfängt. Sie werden es aber in der Regel, wenn der Hunger mehr als 6 Tage gedauert hat." (Ueber 9 Hungertage lassen sich die Tauben überhaupt schwer am Leben erhalten). In einer weiteren Versuchsreihe liessen die Verfasser die geimpften Tauben zunächst hungern und begannen erst am 2 bezw. 3., 4., 5. Tag nach der Impfung die Wieder-

[1] *Fortschritte der Medicin.* 1890. Nr. 18. S. 693 u. Nr. 19. S. 729.

ernährung. Von den 8 Tauben starben 6. Nur 2 blieben am Leben, welche 4 resp. 5 Tage gehungert hatten. Den darin scheinbar liegenden Widerspruch erklären die Verfasser dadurch, dass dies gerade die widerstandsfähigsten Tauben gewesen seien, da die meisten anderen nach der Infection hungernden Tauben bereits vor dem 4. Tage zu sterben pflegten, sodass (nur die widerstandsfähigeren Individuen zu Wiederernährungsversuchen nach 3 bis 4 Hungertagen verwendet werden konnten. Die Milzbrandinfection zeichnete sich hierbei durch sehr langsamen Verlauf aus, so durch 8, 9, 10 bis 14 Tage), der Organismus wurde also in wechselndem Maasse durch die Wiederernährung gestärkt, sodass er sogar in 2 Fällen die Krankheit ganz zu überwinden vermochte. Um zu eruiren, wie lange die Milzbrandkeime im Taubenkörper lebend bleiben, liessen die Verfasser die geimpften Tauben erst nach Ablauf von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 11 Tagen hungern. Sie fanden auf diese Weise, dass die Tauben, welche 1, 2, 3, 4 und 5 Tage nach Impfung zu hungern gezwungen wurden, an Milzbrand starben. Von da ab wurde der Erfolg inconstant. Doch auch von den Tauben, welche erst nach 8 Tagen zu hungern anfingen, starben 2 an Milzbrand, die übrigen an Inanition, von den 9, 10 und 11 Tage nach Impfung mit Hungern beginnenden dagegen keine mehr an Milzbrand. Bei den an Milzbrand eingegangenen Tauben trat Tod viel später als gewöhnlich (bis zu 16 Tagen) nach der Impfung ein.

Durch besondere Versuchsreihen stellten die Verfasser fest, dass der Verlust der Immunität gegen Milzbrand bei hungernden Tauben nicht auf die den Hunger begleitende Temperaturerniedrigung (von ca. 1·8 bis 2·8°) bezogen werden kann, da die Milzbrandinfection ausbleibt, auch wenn man bei geimpften Tauben eine analoge Temperaturerniedrigung (durch laues Bad von 32 bis 36°) hervorruft, aber zugleich für genügende eventuell künstliche Ernährung sorgt.

Etwas näher will ich noch auf die Arbeit von Sawtschenko „Zur Frage über die Immunität gegen Milzbrand“[1] eingehen. Zunächst muss ich ihm gegenüber bemerken, dass ich die Injectionen nicht, wie er angiebt, in den Brustmuskel, wovon er sich bei näherer Einsicht in meine Arbeit überzeugen kann, sondern unter die Brusthaut ausführte. Er constatirt, dass das Milzbrandvirus „sich ungern im Taubenkörper entwickelt und seinerseits einen sehr schwachen Reiz auf das umgehende Gewebe ausübt.“ „Die abgestorbenen Milzbrandfäden sind theils als solche injicirt

[1] *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. IX. Nr. 14, 15, 16.

worden", „grösstentheils sind sie aber, ohne angewachsen zu sein, im Taubenkörper unabhängig von der Phagocytose zu Grunde gegangen. Phagocytose war vorhanden, namentlich in der Nähe von noch gut tingirten, also wohl lebenden Anthraxbacillen. Durch Rückenmarksdurchschneidung, in Folge deren auch die Temperatur sank, gelang es, Tauben für Milzbrand empfänglich zu machen. Durch Weiterimpfung mit Blut dieser Passagetauben glückte es, auch andere Tauben consecutiv milzbrandig zu machen (Tod in 2 bis 3 Tagen). Doch erwiesen sich zwei von diesen Tauben weniger empfänglich. Drei schon mit Milzbrandmeerschweinchenblut vorgeimpfte Tauben überstanden die nachfolgende Impfung mit Passagevirus gut und kamen mit einer leichteren Milzbranderkrankung davon. Bei den an Milzbrand zu Grunde gehenden Tauben fanden sich in der Oedemflüssigkeit nur geringe Mengen Leukocyten, Bacillen im Innern derselben nur ausnahmsweise; die ungeheuere Mehrzahl der Bacillen lag frei. Die Temperatur sank meist bereits in den ersten 6 Stunden nach der Impfung um 1 bis 2° C. Nach dem Tode Bacillen im Blut, in der Leber, in Sternzellen, im Knochenmark, in lymphoiden Elementen.

Bei künstlich immunisirten oder von vorherein selbst gegen das verstärkte Virus immunen Tauben war die Oedemflüssigkeit viel reicher an Leukocyten als bei den empfänglichen Tauben. Bei der Untersuchung (welche frühestens nach 24 Stunden vorgenommen wurde) war die Phagocytose um so reichlicher, je längere Zeit nach der Impfung verstrichen war; freiliegende Bacillen wurden dann immer seltener. Der Process blieb rein local, durch Leukocytenwall abgeschieden. Bei intramuskulärer Impfung fand sich der Bacillenherd in späteren Stadien mitunter durch eine Schicht typischer Riesenzellen (Muskelknospen?) abgegrenzt. In den inneren Organen wurden Milzbrandbacillen bei den refractären Tauben sowohl mikroskopisch als bei Culturversuchen vermisst. In der Leber waren oft Lymphfollikel vergrössert „ein Zeugniss dafür, dass der Organismus des betreffenden Thieres auf den localen Process im Sinne einer Leukocytenproduction reagirt habe". Bei 2 Tauben zeigte sich zuerst Phagocytose mit Tendenz der Infection zur Heilung; plötzlich trat jedoch Ausbreitung des Milzbrandes auf, wobei die Phagocytose wieder cessirte.

Sawtschenko resumirt, dass es 1. völlige Immunität gegen Milzbrand kaum gebe und dass durch geeignete Passage ein Virus erhalten werden kann, welches selbst sonst immune Thiere tödtet. 2. Wenn auch viele Milzbrandbacterien unabhängig von Phagocyten zu Grunde gingen sei der entscheidende Factor für die Genesung doch die Phagocytose. 3. „Es ist von den Erscheinungen der „Chemotaxis" ausgehend (Pfeffer, Gabritschewsky u. A.) anzunehmen, dass, damit die Phagocytose deutlich in Erscheinung trete,

und das Thier Dank derselben genese, die Bacterien eine genügende Menge der die Phagocyten chemotactisch positiv beeinflussenden Substanz produciren und sich zugleich nicht dermassen rasch entwickeln müssen, dass die Phagocyten nicht die Zeit haben, sie zu bekämpfen."

Von allen Arbeiten, die meine erstgenannten Untersuchungen einer Kritik und Nachprüfung unterziehen, bringt die schärfsten Angriffe die Arbeit von Lubarsch „Ueber die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität".[1] Er wirft ein, dass ich selbst zu wenig Beweismaterial in meiner Arbeit erbracht für den Satz, dass die Tauben grösstentheils immun gegen Milzbrand sind. Vor Allem aber bemängelt er die Methodik. Die subcutane Einspritzung von Milzbrandsuspensionen sei nur geeignet für ein Studium der successiven Veränderungen an der Impfstelle. Die Injectionsflüssigkeit werde zudem dabei zu sehr versprengt, woher es zu erklären sei, dass ich bereits wenige Stunden nach der Impfung Bacillenreste in inneren Organen nachweisen konnte. Ich war hinsichtlich der Anordnung für meine neueren Versuche, bereits ehe ich diese Einwürfe Lubarsch's las, zu einer Abänderung der Methoden übergegangen. Dass aber, wenn man $^1/_2$—1—2, ja sogar 3 Spritzen ganz trüber Anthraxcultursuspension injicirt, auf diese Weise überhaupt „nur wenige" Bacillen ins Unterhautgewebe wirklich eingebracht werden sollten, wie Lubarsch will, dürfte auch Lubarsch wohl kaum ernstlich für die Folge aufrecht erhalten wollen, selbst wenn er gleich mir annimmt, dass eine ganze Zahl der injicirten Bacillen bei der Resorption (welche übrigens sichtlich colossal schnell erfolgt) mit fortgeschwemmt werden. Ein experimenteller Beitrag zu dieser Frage wurde jüngst von Nissen[2] gebracht. Er impfte Kaninchen an der Spitze der Ohren oder am Ende einer Extremität mit Milzbrand und amputirte das betreffende Ohr oder die Extremität nach Verlauf einer gewissen Zeit. Schon nach 2—3 Stunden liess sich „trotz Absetzung der der Impfstelle zugehörigen Extremität (Bein, Ohr) in möglichst weiter Entfernung der Tod des Versuchsthieres an Milzbrand nicht abwenden." Nissen verimpfte ferner die unterhalb der Impfstelle gelegenen und nach verschiedenen Zeiten post inf. exstirpirten Lymphdrüsen des Versuchsthieres auf empfängliche Thiere. Auf diese Weise konnte er in den Lymphdrüsen Milzbrandbacillen nach subcutaner Injection von 0·5 ^{ccm} Milzbrandsuspension schon nach $1^1/_2$ Stunden nachweisen. Bei Impfung durch Verreibung einer Platinöse voll Impfmaterial in eine Hauttasche

---

[1] *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XVIII. Hft. 5 u. 6. — Bd. XIX. Hft. 1 bis 4 und Sep.-Abdr.

[2] *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 53. S. 1426 ff.

fand er sie nach $1^1/_2$ Stunden in den Lymphdrüsen noch nicht, wohl aber nach 4 Stunden. Er meint daher: „Die schnellere Ankunft der Bacterien in den Lymphdrüsen bei der subcutanen Injection ist wohl nur aus der Vorwärtstreibung der Keime durch den Druck der Spritze und der elastischen Beschaffenheit der gespannten Haut zu erklären.“ Ich glaube, dass man dazu auch noch eine durch die Vermehrung der Flüssigkeitsmenge bedingte schnellere und leichtere Resorption in Folge des gesteigerten Lymphstromes und Verschleppung von Keimen u. s. w. annehmen darf. Erinnern möchte ich noch daran, dass nach den Untersuchungen von Gärtner und Römer[1] Injection von Bacterienproteïnen eine Steigerung des Lymphstromes hervorruft. Schon Oemler[2] hatte 1876 ähnliche Versuche wie Nissen angestellt und war zu noch viel ungünstigeren Resultaten gekommen. „Hiernach erfolgte bei Kaninchen, Schafen und Ziegen der Tod an Miizbrand sogar dann noch, wenn denselben 1—5 Minuten nach ihrer an einer Ohrspitze ausgeführten Impfung das betreffende Ohr am Grunde exstirpirt wurde.“ Aehnliche Versuche stellte auch Wyssokowicz[3] an. Auch er fand, dass die Verbreitung der Bacillen von der Hautwunde aus durch die Lymphbahn erfolge und dass sie beim Passiren von einer Drüse zur anderen in dieser eine Zeit lang aufgehalten werden. — Lubarsch hält es in meinen Versuchen ferner nicht für bewiesen, dass die eingebrachten Bacillen wirklich vernichtet seien und verlangt für einen stringenten Beweis, dass man sich zum Culturnachweise der Bacillen grosser Organstücke bedienen solle. Auch diese Frage hatte ich für meine neueren Untersuchungen in gleichem Sinne entschieden. Er fährt dann fort: „Bei der Wichtigkeit der Frage berichte ich über meine Versuche ausführlicher.“ Statt dessen giebt er zum Theil ganz kurz und summarisch 14 eigene Versuche wieder. Seine Tauben starben fast alle, zum Theil unter den hochgradigsten Milzbrandsymptomen. Eine jedoch, Versuch 6 (mit nur 567 [!] Bacillen subcutan geimpft), starb nicht. Bei ihr fanden sich schon nach 18 Stunden an der Impfstelle keine Bacillen mehr. Platten von der Impfstelle blieben steril. Von Phagocytose war nichts zu beobachten. Bereits früher hatte Lubarsch[4] über einige Versuche mit Milzbrandimpfung bei Tauben berichtet, bei denen eine Taube die Milzbrandimpfung überstand, ohne irgend welche Spuren von Phagocytose zu zeigen (dies ist die von Metschnikoff [s. o.]

---

[1] *Wiener medicinische Blätter.* 1891. Nr. 42.

[2] *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* 1876. Bd. II. Hft. 4. S. 291.

[3] *Wratsch.* 1891. Nr. 43 u. 44. (Russisch.) Referat im *Centralblatt für Bacteriologie.* 1892. Nr. 17. S. 545. — *Fortschritte der Medicin.* 1892. Nr. 11 u. 12.

[4] *Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde.* 1889. Bd. VI. S. 486.

als Bestätigung meiner Angaben erwähnte Taube). Bei näherer Einsicht der betreffenden Stelle fiel mir die frappante Aehnlichkeit der Versuchsprotokolle von Versuch 5 und 6[1] mit den Versuchsprotokollen von Versuch 1 und 2[2] aus Lubarsch's früherer Arbeit („Ueber die bacterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes u. s. w.") auf. Andererseits weichen die angezogenen Stellen aber doch in einzelnen Punkten, so im Datum, wieder bedeutend von einander ab. Bei Versuch 2 und Versuch 6 wird das Fehlen der Phagocytose betont. Bei Versuch 2 wird angegeben, „Taube lebt noch" (15. September).[3] Die Taube von Versuch 6 stirbt aber (zum zweiten Mal am 9. September inficirt) bereits am 11. September. Wir haben es hier also wohl mit zwei verschiedenen Tauben zu thun, welche, beide mit 567 (bei Versuch 2 ergaben Platten 504 bezw. 567 Bacillen) Bacillen (mit einem Tag Unterschied in Angabe des Datums) geimpft, am folgenden Tage (bezw. nach 18 Stunden) an der Impfstelle keine Bacillen mehr zeigten, beide am 24. Aug. 1889(?) auf Platten keinen Milzbrand mehr nachzuweisen erlaubten, beide keine Phagocytose erkennen liessen, von denen aber die eine am 11. September nach abermaliger Infection starb, während die andere noch am 15. September lebte. Sehr auffallend erscheint es immerhin aber, dass Lubarsch, wenn er wirklich über zwei so congruente Beobachtungen von Immunität der Tauben gegen Milzbrand verfügte, bei denen Phagocytose nicht gefunden war, nicht beide in seiner zusammenfassenden Arbeit, in der er alle seine früheren Versuche über Milzbrandimpfung zusammenstellte, neben einander veröffentlicht, zumal die angegebenen Versuchsdaten (21. bezw. 22. August 1889[?]) eben nur um einen Tag differiren. — — Lubarsch schliesst den betreffenden Abschnitt mit den Worten: „Ich fasse mit Rücksicht auf diese Untersuchungen mein Urtheil dahin zusammen, dass die Taube auch als ein relativ immunes Thier kaum zu betrachten ist, dass dies jedenfalls höchstens für bestimmte Rassen gilt. Denn sie erliegt dem Milzbrand so gut wie ausnahmslos, wenn derselbe die nöthige Virulenz besitzt; stets aber tritt eine, wenn auch nur locale, Erkrankung ein."

Kurz erwähnen will ich noch die unser Thema berührenden Resultate von Trapeznikoff in seiner Arbeit „Du sort des spores de microbes dans l'organisme animal."[4] Von 3 mit Milzbrandsporen subcutan geimpften Tauben überstanden 2 wiederholte Infectionen. Schon nach 4 Stunden fand er beträchtliche Anhäufung von Leukocyten, eine grosse Zahl von

[1] *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XIX. Hft. 3. S. 240.

[2] *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. VI. 1889. S. 486.

[3] Diesen Fall citirt eben Metschnikoff als Bestätigung meiner Beobachtungen. *Ann. de l'Institut Pasteur.* 1890. Nr. 2. p. 67.

[4] *Ebenda.* 1891. Nr. 6. p. 362.

Zellen mit (bei Sporendoppelfärbung) rothgefärbten Sporen, andere enthielten neben rothen Sporen auch blaue, sowie Bacillen und Filamente. Ausserdem fand sich frei eine grosse Zahl von rothgefärbten Sporen, seltener blaue und ziemlich lange Bacillen und Fäden. Nach 24 Stunden war die Zahl der freien Bacillen und Fäden bereits vermindert; stellenweise fanden sich Zellen vollgestopft mit rothen Sporen. Später gingen sowohl alle freie Bacillen als auch die Sporen zu Grunde. Bei der an Milzbrand eingehenden Taube war nach 23 Stunden die Leukocytenansammlung aber viel weniger ausgesprochen. Auch hier fanden sich Zellen mit Sporen, viele freie Sporen, Bacillen und Filamente. Dann bildete sich richtiges Milzbrandödem aus. Bei Section Hypertrophie der Milz und Leber. Aus Blut und Organen wurden Milzbrandcolonien isolirt. Trapeznikoff betont danach, dass auch in der refractären[1] Taube, entgegen Sawtschenko, ein Auswachsen von Milzbrandsporen stattfinden könne.

Für uns in Betracht kommen ferner noch zwei nach Abschluss dieser Untersuchungen veröffentlichte Arbeiten. Die erste ist von Th. Weyl und führt den Titel „Zur Theorie der Immunität gegen Milzbrand.“[2] Er brachte mit sehr virulentem Milzbrandsporen imprägnirte Seidenfäden u. A. auch Tauben unter die Brust- und Bauchhaut und verimpfte die nach gewisser Zeit der Hauttasche wieder entnommenen Fäden auf weisse Mäuse und künstliche Nährböden. Dabei verlor er keine einzige Taube am Milzbrand. 6 Tauben überstanden 2 solche Impfungen; eine von diesen sogar noch eine dritte. Die genaue Zahl seiner Versuchstauben ist nicht angegeben. Nach meinen Berechnungen aus seiner Tabelle und den Versuchsprotokollen hat er im Ganzen 12 Tauben benutzt, von denen einige, wie erwähnt, mehrfach geimpft wurden. Nur zwei- oder dreimal sah er an der Impfstelle ein leichtes Oedem auftreten. Culturen von der Impfstelle 4 bis 6 Tage nach der Impfung blieben steril. Mäuse, die mit Milzbrandsporenfäden geimpft waren, welche 6 Tage im Körper der Taube gelegen hatten, starben nicht mehr (mit einer Ausnahme, die Maus starb erst am 8. Tag).

Culturen wurden immer dann erhalten, wenn auch die geimpften Mäuse an Milzbrand eingingen. Unter 27 Versuchen fanden sich nur 4 Ausnahmen, indem noch Culturen erhalten wurden, wo Mäuse nicht mehr starben. Steril gebliebene Röhrchen und am Leben gebliebene Mäuse wurden zur Controle mit Milzbrand nachgeimpft und zeigten dann immer noch Wachsthum, bezw. wurden milzbrandig. Th. Weyl meint

[1] Zu bemerken ist hierzu, dass die scheinbar refractären Tauben, d. h. solche, welche eine Milzbrandimpfung überstehen, häufig eine mehr oder minder starke abortive, locale Milzbranderkrankung durchmachen.

[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. XI. Hft. 3. S. 381.

nun, dass die Immunität der Tauben gegen Milzbrand dadurch zu Stande kommt, dass die Milzbrandsporen im immunen Thiere abgetödtet werden. Wenn wir eine Abtödtung der Milzbrandsporen im Taubenkörper nach Weyl's Untersuchungen nicht gut von der Hand weisen können, so möchte ich diese aber nicht als Ursache, sondern als Folge der, nicht etwa dadurch erst zu Stande kommenden, sondern bereits bestehenden Immunität auffassen. Den Einwand, dass die Milzbrandbacillen in Culturen nicht mehr angingen, nicht etwa weil sie abgestorben waren, sondern durch den feindlichen Einfluss einer das Wachsthum der Milzbrandbacillen schädigenden Substanz, widerlegte Weyl durch verschiedenartige Controlversuche. Die Frage, „auf welche Weise die Sporen im immunen Thier zu Grunde gingen" hält er durch Trapeznikoff's Versuche (s. o.) gelöst, in dem Sinne dass die Sporen erst zu Bacillen auswachsen und diese dann vernichtet würden. Trotzdem in seinen Versuchen der Nachweis einer Milzbrand vernichtenden chemischen Substanz misslang, wünsche er auch nicht etwa „den Schein zu erwecken, als halte (er) die chemische Theorie der Milzbrandimmunität auch nur für erschüttert." Vielleicht seien es die in den Leukocyten enthaltenen chemischen Kräfte, welche die Immunität bedingen.

Die zweite Arbeit, von Sacchi „Sulla durata della vitalità e virulenza delle forme vegetative del carbonchio nell' organismo dei colombi refrattari"[1] ist eine Fortsetzung der Versuche von Canalis und Morpurgo (s. o.) über die Lebensdauer der Milzbrandkeime im Organismus refractärer Tauben. Sacchi impfte 14 Tauben mit Pulpabrei von einer milzbrandigen Milz des Meerschweinchens in eine Hauttasche unter dem Flügel unter Beobachtung aller Vorsichtsmaassregeln gegen eine nachträgliche Infection, ernährte die Tauben reichlich 3 bis 7 Tage nach der Infection und setzte sie dann dem Hunger aus. Er bediente sich also im Gegensatz zu Canalis und Morpurgo eines sporenfreien Impfmaterials.

Von zwei dem Hunger 3 Tage nach Infection ausgesetzten Tauben starb eine an Milzbrand, die andere an Inanition. Zwei 4 Tage p. Inf. zum Hungern gezwungene starben beide und zwar an Milzbrand. Von vier dem Hunger 5 Tage p. Inf. ausgesetzten Tauben starb eine einzige an Milzbrand, von den nach 6 Tagen zum Hunger gezwungenen aber keine einzige. Ausnahmsweise starb aber von 2 erst 7 Tage nach der Impfung dem Hungern ausgesetzten Tauben wieder eine an Milzbrand (d. h. die mikroskopische Untersuchung war negativ, doch entwickelten sich in einigen Rollröhrchen vom Herzblut, Leber und Milz

[1] *Estratto dalla Gazzetta degli Ospitali.* 1892. Nr. 11. — Ein ausführliches kritisches Referat darüber erschien im *Centralblatt für Bacteriologie.* 1892. Bd. XI. Nr. 21. S. 678.

einige virulente Milzbrandcolonieen). Sacchi nimmt ohne Weiteres an, dass seine Tauben immun gewesen seien und sagt: „E che i piccioni da me adoperati fossero refratteri non vi può essere dubbio, giacchè, tranne quello morto tre giorni dopo il digiuno e 6 dopo l'inoculazione, gli altri vissero tutti un tempo abbastanza lungo e cioè da 7 fino a 20 giorni dopo l'inoculazione." Ich möchte aber die Widerstandsfähigkeit seiner Tauben nicht für sehr hochgradig halten, da er selbst angiebt, dass er bei allen seinen Tauben eine ödematöse Schwellung höheren oder geringeren Grades an der Einimpfungsstelle beobachten konnte. Bei wirklich immunen Tauben ist aber bereits am nächsten Tage überhaupt wenig mehr an der Impfstelle zu sehen, da die auch hier auftretende leichte Schwellung sich meist schon wieder ganz oder fast ganz zurückgebildet hat. Es ist also der Verdacht nicht abzuweisen, dass Sacchi's Tauben, zunächst an der Impfstelle eine locale abortive Milzbrandaffection acquirirten, welche dann bei der Schädigung des Organismus durch den Hunger zu einer Allgemeininfection exacerbirte. Darnach verlieren seine Experimente an Beweiskraft. Er hätte erst dadurch, dass er seine Versuchstauben eine Milzbrandimpfung siegreich überstehen liess, den Beweis für ihre Immunität erbringen und sich zugleich überzeugen müssen, dass beim Einsetzen des Hungers keine Wucherung von Milzbrandbacillen an der Impfstelle bestand.

II.

Mit den im Vorigen gegebenen Ausführungen glaube ich eine genügende Uebersicht über den jetzigen Stand der Frage der Milzbrandinfection bei Tauben gegeben zu haben. Wie daraus ersichtlich, haben die zahlreichen Untersuchungen durchaus nicht zu übereinstimmenden Resultaten geführt. Die Richtigkeit der oft so entgegensetzt scheinenden Facta müssen wir wohl, zumal da sie meistens mehrfach von verschiedenen Beobachtern mitgetheilt wurden, als zu Recht bestehend annehmen, wenn wir nicht die unseren vorgefassten Anschauungen zu widersprechen scheinenden Befunde von vornherein als durch Untersuchungsfehler resp. ungenügende Beobachtung bedingte hinstellen und damit als unglaubwürdig discreditiren wollen. Die Richtigkeit der Facta vorausgesetzt, muss sich aber, wenn auch vielleicht jetzt noch nicht, so doch mit Hülfe ausgedehnterer im Detail vertiefter Untersuchungen eine Erklärung für die auffallenden Abweichungen finden lassen. Es sind nicht die eruirten Facta, sondern die von den einzelnen Autoren daraus gezogenen Schlüsse, welche mit einander unvereinbar zu sein pflegen. Die Hauptfehlerquelle schien mir darin zu liegen, dass Versuche, welche unter ähnlichen aber doch mehr oder weniger von einander abweichenden Be-

dingungen angestellt wurden, ohne weiteres, gewissermassen ohne Correction, unter einander verglichen zu werden pflegten. Es lag daher nahe, zunächst den Einfluss solcher, selbst geringfügig erscheinenden, Abweichungen der Versuchsanordnung in ihrer Bedeutung für den Verlauf und Ausfall des Versuches zu beleuchten, um damit wenigstens von dieser Seite Material zu einer theilweisen Erklärung für die oft so verschieden ausfallenden Resultate herbeizuschaffen. Dann erschien es mir wünschenswerth, mit Hülfe noch subtilerer und exacterer den bisherigen Erfahrungen Rechnung tragender Methoden und womöglich an einem umfassenderen Material meine ersten Versuchsergebnisse auf ihre Richtigkeit zu controliren. Ueber die Resultate meiner Untersuchungen und über die Ueberlegungen, welche mich dabei leiteten, will ich jetzt im Folgenden berichten.

Die Beurtheilung des über den Milzbrand bei Tauben bereits vorliegenden umfangreichen Versuchsmaterials wird hauptsächlich durch die Ungleichheit der Versuchs**bedingungen** bei den einzelnen Experimentatoren bedeutend erschwert. Es findet aber thatsächlich diese Ungleichheit nicht nur bei den einzelnen Experimentatoren, sondern auch bei den Versuchen ein und desselben Experimentators statt. Wie weit dieselbe geht, entzieht sich leider in vielen Fällen überhaupt jeglicher Beurtheilung, da bedauerlicher Weise zumeist genauere Angaben über gewisse wichtige Punkte bei der Anordnung der Versuche u. s. w. überhaupt fehlen oder sehr summarisch abgehandelt werden. Je genauer eine Frage in Angriff genommen wird, um so mehr wird sie vertieft und um so mehr muss man dem **Detail** seine Aufmerksamkeit zuwenden. So auch hier bei der Milzbrandimpfung der Tauben.

Für den Verlauf einer bacteriellen Infection kommen zunächst zwei Hauptfactoren in Betracht: Die Energie der inficirenden Mikrobien und des inficirten Organismus. Wie hoch sich die letztere beziffern wird, lässt sich im Voraus nicht garantiren; um so mehr muss man aber darauf bedacht sein, die erstere beurtheilen und beherrschen zu können.

Es verdienen daher die Versuchsbedingungen bis ins Kleinste unsere besondere Aufmerksamkeit. Es erhellt ohne Weiteres, dass man natürlich nicht, wie das bis in die allerneueste Zeit vielfach beliebt wurde, die unter mehr oder weniger variirten Versuchsbedingungen erhaltenen Resultate schlechtweg mit einander vergleichen darf; sondern man muss natürlich die betreffenden Abweichungen in Anrechnung bringen. Wir dürfen uns, zumal für solche subtile Fragen, welche die Wechselbeziehungen zwischen Zellen und Bacterien zum Angriff nehmen, nicht damit begnügen, dass wir kurzweg sagen „ich impfe das Thier mit Milzbrand.“ Ein Milzbrandvirus kann von einem anderen eben oft recht verschieden

sein und auch eine Milzbrandcultur zeigt gegenüber einer zweiten anderer Provenienz oder selbst nur anderer Züchtung oder anderen Alters mitunter recht erhebliche Differenzen. Als ich daher daran ging, neue Versuche mit Milzbrandinfection bei Tauben anzustellen, musste ich zunächst der Frage der Wahl eines geeigneten Impfmaterials näher treten. Ich wählte zu meinen Versuchen eine aus dem Koch'schen Institute stammende Cultur von erprobter hochgradiger Virulenz und liess sie vorsichtshalber noch zwei Meerschweinchenpassagen hinter einander durchmachen. Von dem letzten Meerschweinchen wurden Agarplatten gegossen und von einer einzigen stark entwickelten Colonie stammen alle weiterhin benutzten Milzbrandculturen ab. Die einzelnen Autoren haben sich sehr verschiedenen Impfmaterials bedient, die einen impften mit Milzbrandculturen, die auf Gelatine oder auf Agar-Agar oder Kartoffel oder in Bouillon gezüchtet waren, die anderen direct vom Thier. Letzteres halte ich jetzt für unsere Zwecke für direct unzulässig, da die dabei zugleich miteingeführten Bestandtheile des Körpers und die im Körper viel hochgradiger als in der Cultur von den Bacterien producirten Giftstoffe und die miteingeführten Proteïne, sowohl den localen als auch den allgemeinen Prozess der Infection bedeutend modificiren können und daher die Beurtheilung unnöthig erschweren, weil sie das reine Bild der Infection trüben. Ich entschied mich also für die Anwendung von Milzbrandculturen. Bei der Auswahl derselben leiteten mich folgende Ueberlegungen. Bei jeder ungünstigen Veränderung der Culturbedingungen sieht man einen Nachlass im Wachsthum und in den Leistungen der Culturen; d. h. mit anderen Worten, dass wir umgekehrt unter optimalen Bedingungen auch üppigstes Wachsthum und höchste Leistungen der Cultur erwarten dürfen. Ich züchtete daher meine Versuchsculturen bei der optimalen Temperatur d. h. Brüttemperatur auf schrägerstarrtem Agar und zwar $1^1/_2$ procent. Glycerin-Agar ($1^1/_2$ Procent Agar-Agar, 5 Procent Glycerin).[1] Für die Milzbrandbacillen ist die gewählte schwachalkalische Reaction annähernd getroffen; kleine Aenderungen der Reaction des Nährbodens machen sich

---

[1] Bouillonculturen sind nicht angenehm zu den Versuchen wegen der starken Fadenbildung der Milzbrandbacillen. Kartoffelculturen schloss ich aus, erstens wegen der uncontrolirbaren Ungleichheit der Kartoffeln an sich, und weil pathogene Bacterien auf diesem pflanzlichen Nährboden weniger von ihrem specifischen Giftstoff zu produciren scheinen. Ich erinnere hierbei an die bekannte Thatsache, dass gewisse Bacterien bei Weiterübertragungen auf Kartoffeln an Virulenz zu verlieren scheinen, möchte jedoch nicht den Glauben erwecken, als ob ich der Ansicht wäre, dass die virulenten Milzbrandbacillen nur vermöge eines aus der Cultur mit eingebrachten Giftstoffes im Thierkörper sich anzusiedeln und zu wuchern vermöchten. Blutserum stand mir nicht zur Verfügung und ist auch nicht immer gleichartig in den benöthigten grösseren Quantitäten zu beschaffen.

bei ihnen weniger bemerkbar. Bei empfindlicheren Bacterien wird man aber auch darauf noch ganz besonders Rücksicht nehmen müssen,[1] wie das zuerst wohl A. Fränkel für den Diplococcus Pneumoniae[2] und neuerdings Kitasato[3] für den Tetanusbacillus bereits gethan hat.

Die einzelnen Experimentatoren haben sich ferner zu ihren Versuchen Culturen sehr verschiedenen **Alters** bedient. Im Allgemeinen gaben sie an, junge frische Culturen benutzt zu haben, aber auch das Alter dieser variirt; andere Autoren haben dagegen sehr viel ältere Culturen verwandt. So gaben Canalis und Morpurgo an, „Milzbrandagarculturen, nicht über einen Monat alt“, für ihre Versuche in Anwendung gezogen zu haben. Daraus resultiren gewisse Unterschiede. Ganz junge Culturen sind zunächst vor allem frei von Sporen, während sich die letzteren unter Umständen schon nach 24 Stunden unter geeigneten Bedingungen sehr reichlich finden können. Wenn man die Wechselbeziehungen zwischen Zellen und Bacillen näher studiren will, so ist es doch wohl nothwendig, die Dauerformen, welche Einflüssen jeglicher Art viel höhere Resistenz entgegensetzen, auszuschliessen, da die Anwesenheit derselben die Versuchsergebnisse complicirt. Ausgenommen ist natürlich der Fall, dass man die Einwirkung des Körpers gerade auf eben diese Dauerformen studiren will, wie das neulich Trapeznikoff[4] gethan. Man hat daher vielfach Material, welches nur Bacillen ohne Sporen enthält, zu verwenden gesucht. Am einfachsten fast lässt sich die gewünschte Bedingung erfüllen, wenn man Blut oder Gewebssaft von einem eben an Milzbrand eingegangenen Thier zur Infection verwendet, da nach Rob. Koch u. A. im uneröffneten Cadaver eine wahre Sporulation, wie jetzt allgemein anerkannt ist, nicht stattfindet, ausser vielleicht im Darmcanal (Koch, Gaffky, Löffler,[5] Kitt[6]).

---

[1] Von der Wichtigkeit der Reaction des Nährbodens kann man sich auf folgende Weise leicht überzeugen und dabei das Aciditätsoptimum zugleich ermitteln. Man nehme 21 oder mehr Bouillonröhrchen (mit je 10^{ccm} gefüllt), lasse eines oder mehrere als Controle, versetze die übrigen 20 je mit von 1 bis zu 10 Tropfen Normal-Natronlauge, resp. Salzsäure, sterilisire dann alle Röhrchen, impfe sie mit möglichst gleichen Mengen frischer flüssiger Cultur und halte sie bei der optimalen Temperatur des betreffenden Mikroben. Das, resp. die Röhrchen mit optimaler Acidität zeigen stärkste Trübung, Pigmentbildung u. s. w., einige Röhrchen (speciell mit Säurezusatz) bleiben gewöhnlich ganz klar. Das absolute Aciditätsoptimum des betreffenden Mikrobion erhellt ohne Weiteres, wenn der Aciditätsgrad der ursprünglich benutzten Bouillon bekannt ist, welcher leicht durch Titriren (Indicator: Rosolsäure oder besser Phenolphthaleïn) ermittelt werden kann.

[2] *Zeitschrift für klinische Medicin.* 1886. Bd. XI. S. 437.

[3] *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. X. S. 271.

[4] A. a. O.

[5] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. II. S. 168.

[6] *Revue der Thierheilkunde.* 1885.

Ich habe oben aber bereits die Gründe auseinander gesetzt, weswegen ich dieses Vorgehen für unsere Zwecke für unzweckmässig halte. Eine zweite Möglichkeit, sporenfreies Material zu erhalten, ergiebt sich aus der Thatsache, dass Milzbrandbacillen unter 18° C. nach den besten Autoren überhaupt keine Sporen bilden sollen. Bei dieser Temperatur ist jedoch das Wachsthum der Milzbrandbacillen verlangsamt, verhältnissmässig kümmerlicher, während wir doch nach den vorausgeschickten Ueberlegungen vor allem auf ein in jeder Hinsicht optimales Verhalten der von uns benutzten Infectionserreger sehen sollen. Doch auch bei den von mir gewählten Agarculturen, welche bei Brüttemperatur gezüchtet werden. lässt sich sporenfreies Material erhalten, wenn man eben nur darauf achtet, die Culturen immer zu verwenden, ehe die Sporulation eingetreten ist. Noch ein sehr wesentlicher Punkt verdient hierbei die eingehendste Berücksichtigung. Wo, wie in unserem Falle, es besonders darauf ankommt, zu beobachten, ob und wie die eingeführten Mikrobien von dem Organismus vernichtet werden, ist es doch gewiss geboten, nicht von vornherein todte und degenerirte Bacillen miteinzuführen. Manche Autoren, wie Sawtschenko[1] geben an, dass die im Thierkörper constatirten degenerirten und todten Bacillen zum Theil bereits als solche eingeführt seien. Auch Metschnikoff sagt jetzt ausdrücklich:[2] „Dans chaque culture même récente, et dans le corps des animaux les plus sensibles à l'action des microbes, on trouve, quelques-uns de ceux-ci présentant tous les signes de mort, sans qu'on puisse l'attribuer à une influence quelconque." Da die Bacillen doch nur eine beschränkte Lebensdauer besitzen, die übrigens je nach der Art und den Lebensbedingungen zu variiren scheint, so werden wir naturgemäss, je älter die Cultur ist, um so mehr mit todten Bacillen resp. deren Resten zu rechnen haben. Ganz abgesehen von den durch die bei Culturen verschiedenen Alters durch die Sporenbildung bedingten Unterschieden, scheint es nun durchaus nicht gleichgültig zu sein, welches Alter die zur Infection benützten Culturen besitzen. Bei gewissen Mikrobien erzeugt Verimpfung minimalster Mengen ganz junger virulenter Culturen Allgemeininfection (septicämische Erscheinungen). Bei Impfung gleicher Mengen etwas älterer Culturen zeigt sich der Krankheitsverlauf verzögert; der Tod tritt später ein; der pathologisch-anatomische Befund zeigt sich verändert. Durch Verimpfung noch älterer Culturen (und zwar jetzt auch nur bei Verwendung etwas grösserer Mengen) entsteht nur noch eine lokale Reaction bis zum Auftreten von Eiterung, aber das Thier erliegt doch noch einer eintretenden Allgemeininfection. In kleineren Dosen machen diese Culturen vielleicht nur lokale Entzündung mit Aus-

[1] A. a. O.

[2] *Ann. de l'Institut Pasteur.* 1890. T. IV. p. 74.

gang in Genesung. Noch ältere Culturen erzeugen dann je nach der Dosis nur noch lokale Entzündung resp. Eiterung, führen aber überhaupt nicht mehr zum Tod. Die Culturen sind dabei lebend, jedenfalls enthalten sie noch einige wenige lebende Keime und liefern bei Umzüchtung theils vollkommen virulente,[1] theils aber abgeschwächte neue Culturen. Ganz alte Culturen zeigen sich bei Umzüchtungsversuchen als vollkommen abgestorben, lassen sich absolut nicht mehr aufzüchten; trotzdem erzeugen sie bei Anwendung genügender Dosen lokale Processe, Entzündung bis zur Eiterung, Nekrose, ja sogar mit Allgemeinsymptomen, Fieber etc. Ich wurde auf diese Beobachtung zuerst hingewiesen im Frühjahr 1890 bei Untersuchungen über gewisse Streptokokken gelegentlich der grossen Influenzaepidemie.

Wie sind nun diese Abweichungen in dem Verlaufe der Infection zu erklären?

Zunächst ist dabei wohl die Abnahme der Zahl der eingeführten lebenden Mikrobien in älteren Culturen zur Erklärung heranzuziehen. Bei den von mir genauer studirten Streptokokkenculturen machte sich dieselbe ganz eclatant bemerkbar. Bei ganz jungen Bouillonculturen genügte eine an einer ganz dünnen Platinnadel haften gebliebene Spur zur Uebertragung auf frische Bouillon. Bei etwas älteren Culturen (bei denen vor dem Abimpfen der Bodensatz natürlich immer sorgfältig wieder durch Schütteln vertheilt wurde) genügte die Platinnadel nicht mehr zur Uebertragung, ja oft gelang selbst mit vielen Oesen noch keine erfolgreiche Weiterimpfung. Aber auch in letzterem Falle brauchte die Cultur darum noch nicht ganz ohne lebensfähige Keime zu sein; sie waren eben nur zu spärlich. Mitunter führte folgendes Verfahren zum Ziel: Die klare überstehende Bouillon wird vorsichtig (nach Abglühen des oberen Theiles des Reagensglases) abgegossen und unter gleichen Vorsichtsmassregeln frische Bouillon auf den Bodensatz gegossen. Allein bei zu alten Culturen versagte auch dieses Verfahren. Jetzt durfte man also die Cultur wohl als ganz abgestorben annehmen. Auch diese ganz abgestorbenen Culturen erzeugten aber, in genügender Menge injicirt, Eiterung und selbst Fieber. Die alleinige Abnahme der Zahl der Bacillen genügt also nicht, um die geschilderten Unterschiede im Verlauf der Infection zu erklären, auch nicht die, dabei oft für Generationen nachweisbare, aber bei consequenter Weiterübertragung wieder verschwindende, Abnahme der Vermehrungsenergie. Es mussten noch ein oder mehrere andere Momente

[1] Es war in diesem Falle also eine wirkliche Abschwächung der Virulenz bloss vorgetäuscht. Man spricht dabei wohl fälschlich von einer „Rückkehr" der Virulenz.

hinzukommen. Wenigstens eines kennen wir jetzt durch die bahnbrechenden Untersuchungen Buchner's. Es ist das die Bacillenleibersubstanz selbst, die Bacterien„proteïne“, die bei den einzelnen Arten oft hochgradigst verschieden zu sein scheinen. Buchner wies bekanntlich nach, dass diese Bacterienproteïne Entzündung, ja selbst Eiterung, Fieber u. s. w. erregen können. Auf einen Umstand, der früher gar nicht genügend beachtet worden ist, will ich noch ganz besonders aufmerksam machen. Es scheinen gewisse Facta dafür zu sprechen, dass diese Bacterienproteïne, wenn sie in grossen, oder fortgesetzt in mittleren Dosen dem Thierkörper einverleibt werden, gar nicht so harmlos sind, sondern die schwersten Schädigungen der inneren Organe, fettige Degenerationen, ferner Krämpfe, Lähmungen und selbst den Tod hervorrufen.[1] Da diese Bacterienproteïne also Entzündung bezw. Eiterung und der specifischen Infection an und für sich ganz fremdartige Folgezustände einer mehr oder weniger chronischen Intoxication in den inneren Organen hervorrufen können, so müssen wir doch wohl darnach streben, sie bei unseren künstlichen Infectionsversuchen nicht unnütz miteinzuführen, da sie das Bild der reinen Infection trüben.[2] Zumal bei Studien, welche die Phagocytose betreffen, ist das a priori durchaus nothwendig, da die Proteïne nach der Buchner'schen und Anderer Untersuchung eine ganz enorme Wirkung auf die Leukocyten ausüben. Wir müssen daher Culturen verwenden, welche möglichst **frei** sind von todten Bacillen bezw. gelösten Bacterienproteïnen. Es verbietet sich daher auch aus diesem Grunde die Verwendung sowohl von alten Culturen, als auch von Thiermaterial, da

[1] Unterdessen sind von verschiedenen Seiten, so von Maffucci für Tuberkelbacillen, solche Wirkungen chronischer Intoxication beschrieben worden. Für die acute Intoxication haben uns Pfeiffer und Hüppe Beispiele geliefert.

[2] Bei der Infection kommt neben der Wucherung der Mikrobien die concurrirende Mitwirkung von giftigen Körpern verschiedenster Art in Frage, welche sich theilweise unterstützen, theilweise einander paralysiren. Bei verschiedenen Infectionen kommen zunächst in Betracht die für einzelne Arten beschriebenen giftigen Eiweissstoffe (Toxalbumine), ferner eventuell noch die alkaloidartigen Ptomaïne. Jetzt kommt noch hinzu die Complication durch die Wirkung der mit eingeführten, theils erst, theils im Körper gebildeten Protëine. Dagegen wirken wiederum die von Seiten des Körpers gebildeten sogenannten „Alexine“ (Buchner) u. s. w. Weitere Specialuntersuchungen müssen uns die nöthigen Aufschlüsse über die Natur und Wirkung dieser einzelnen Körper geben. Dann dürfen wir hoffen, das Wesen der Infection und Abweichungen in ihrem Verlauf besser verstehen zu lernen, indem wir die Wirkung der einzelnen Factoren zu eruiren suchen, welche den Charakter des Krankheitsprocesses bedingen. Neben der „Mischinfection“ müssen wir diese „Mischintoxication“ zur Erklärung noch dunkel erscheinender Krankheitsbilder und pathologischer Veränderungen bei und im Gefolge von Infectionskrankheiten heranziehen.

mit letzterem erstens Bestandtheile des thierischen Körpers, abgestorbene thierische Zellen u. s. w. (welche ebenfalls chemotactische Reize auszulösen vermögen), andererseits aber die Reste der immer vorhandenen abgestorbenen Mikrobienexemplare bezw. deren in Lösung gegangenes eventuell in die Circulation übergegangenes Proteïn miteingeführt wird. Vorausgesetzt, dass es uns gelänge, nur **lebende** Mikrobien zu injiciren und todte Mikrobien bezw. deren Proteïne absolut fernzuhalten, so wäre dadurch bei der Beobachtung der Infection das Studium der Wirkung der lebenden Mikrobien und ihrer Stoffwechselproducte, und der Wirkung der im Körper absterbenden oder abgetödteten Mikrobien bezw. deren Proteïne bedeutend erleichtert. Erstens ist nun im Körper eines empfänglichen Thieres die Vermehrung der specifisch pathogenen Mikrobien die denkbar grossartigste, sodass die lebenden Bacillen über etwaige absterbende (vor Allem bei kurzer Dauer des Krankheitsverlaufes) ganz ungemein überwiegen; zweitens aber gehört eine gewisse Menge Bacterienproteïn dazu, um überhaupt eine merkliche entzündungserregende Wirkung auszulösen. Wir hätten dann also die grösste Chance (NB. bei einem empfänglichen Thier), den idealen Typus des Krankeitsverlaufes zu erhalten und damit den vergleichenden Maassstab für Infectionen bei nicht- oder weniger empfänglichen Thieren. In Culturen, zumal in alten, sind die Einzelindividuen durchaus nicht gleichartig und gleichwerthig, zu Infectionen sollte man aber doch Culturen zu benutzen suchen, in denen alle Individuen möglichst gleichartig die specifischen Eigenthümlichkeiten der Species in höchstem Grade darbieten. Man gelangt dazu, dies Postulat zu erfüllen, auf dem Wege der künstlichen Zuchtwahl. Die Culturen werden ein- oder mehrere Male durch ein empfängliches Thier bezw. den adäquaten Nährboden hindurch geschickt, nach dieser Passage eventuell durch das Plattenverfahren wieder isolirt, von einer besonders schönen und charakteristischen Colonie weitergeimpft und durch consequente kurz aufeinander folgende Uebertragungen auf der Höhe der jetzt erreichten Wachsthumsfähigkeit und Virulenz (eventuell mittels eingeschalteter neuer Passagen) erhalten. Ueberträgt man nicht oft genug (und mitunter auch aus unbekannten Gründen), treten wieder Differenzen, gewisse Degenerationen der Culturen auf. Bei genügender Sorgfalt erhält man aber auf diese Weise wirklich Culturen, deren Einzelindividuen möglichst gleichartig sind. Wasserzug,[1] der diese Methode für das Studium des B. pyocyaneus inaugurirte, bezeichnete die so erhaltenen Culturen mit dem Ausdruck: „**homogene** Cultur“.[2] Er überimpfte jeden

[1] *Annales de l'Institut Pasteur*. 1887. T. I. Nr. 7. p. 584.

[2] Der Abkürzung wegen will ich in der Folge die „homogenen Culturen“ kurzweg mit H. C. bezeichnen.

zweiten Tag.[1] Für gewisse Mikrobien ist auch dieser Zeitraum aber noch entschieden zu lang, weil sie einen noch viel kürzeren Entwickelungscyklus zu haben scheinen. So fand ich, dass die Bouillonculturen eines aus Influenzasputum gezüchteten hochgradig pathogenen und sehr empfindlichen Streptococcus, welche am ersten Tage nach der Impfung eine dichte Trübung zeigten, sich am zweiten Tage bereits geklärt hatten unter Absetzung eines Bodensatzes. Die eintägigen Culturen zeigten lauter prachtvoll färbbare Diplokokken oder ganz kurze Kettchen; der Bodensatz der zweitägigen Culturen bestand dagegen schon aus längeren Ketten, in denen oft einzelne Glieder bereits schlecht oder gar nicht mehr färbbar waren. Ich schloss daraus, dass die Acme der Entwickelung der Bouillonculturen für diesen Streptococcus bei Brüttemperatur am zweiten Tage bereits überschritten sei und übertrug daher fortan die Bouillonculturen bereits jeden Tag neu. Bei manchen Mikrobien ist die Entwickelung so colossal rapide, dass man bequem noch früher übertragen kann. Wenn man auf diese Weise consequent in fortlaufender Reihe täglich die Culturen weiter überträgt, hat man naturgemäss die grösste Aussicht, möglichst lebenskräftige Bacillen und verschwindend wenig bereits abgestorbene zur Infection benutzen zu können. Man muss dann aber auch die Cultren sofort, wie sie aus dem Thermostaten genommen werden, benutzen. Jedes fernere Stehen bei Zimmertemperatur ist vom Uebel. Eventuell tritt hierbei Neigung zur Sporulation ein. Ich bin fest überzeugt, dass bei Benutzung solcher „**homogener** Culturen“ die sonst vielfach vorkommenden und schier unvereinbar scheinenden Widersprüche im Ausfall von Infectionsversuchen in Zukunft weniger vorkommen dürften. Die „homogene Cultur“ ist eine praktische Consequenz der Vielen unbegreiflicherweise noch immer so ohne jegliche praktische Consequenzen erscheinenden Arbeiten Buchner's über die Bacterienproteïne; wenn sie freilich auch bereits lange vor diesem von Wasserzug erfunden wurde. — Auf diese Weise behandelte ich auch das von mir in Aussicht genommene Milzbrandmaterial und erhielt nach einigen Uebertragungen von einem Tage zum anderen stets fast die ganze Oberfläche des schrägerstarrten

---

[1] Ich weiss sehr wohl, dass Wasserzug feste Nährböden z. B. schrägerstarrtes Agar zur Erzielung „homogener“ Culturen verwarf, weil bei strichförmiger Impfung die centralen Partieen schon nicht mehr gleichwerthig mit den Randpartieen seien. Culturen in flüssigen Nährböden, z. B. Bouillon, waren aber für meine Zwecke wegen der hochgradigen Fadenbildung des Milzbrandbacillus in Bouillon weniger vortheilhaft und zweitens vermied ich den von Wasserzug gerügten Uebelstand dadurch, dass ich die Culturen viel schneller und gleich auf eine grössere Fläche und nicht strichförmig übertrug. Dadurch erhielt ich sofort ein ausgebreitetes, üppiges Wachsthum auf einer grösseren Fläche von vielen kleinen Einzelcolonieen ausgehend.

Glycerin-Agarröhrchens mit üppigem Milzbrandbelag bedeckt. Die Wachsthumsenergie war dabei nach einigen Uebertragungen zu einer gewissen, wohl nicht mehr überschreitbaren Höhe gekommen: ein ähnlicher Vorgang, wie bei Erzeugung des „Virus fixe“. Diese Culturen mit höchster Wachsthumsenergie altern aber auch rasch, sehr viel rascher als gewöhnliche Culturen, zumal als solche bei Zimmertemperatur. Schon am zweiten Tag erscheinen die Bacillen in mikroskopischen Präparaten nicht mehr homogen wie die von eintägigen homogenen Culturen. Stellenweise fehlten in den Fäden Bacillen, andere nahmen die Färbung (Löffler's Methylenblau, noch eclatanter Gram-Weigert) nicht mehr gut an, oder färbten sich violett, waren gequollen; es kommen auch Involutionsformen vor, kurz es fanden sich bereits am zweiten Tage deutliche Alterserscheinungen. Typische wohlerhaltene Bacillen waren verhältnissmässig schon selten. Mit dem Alter der Cultur nimmt ihre Zahl ab, ebenso aber auch die der degenerirten Formen, welche ausgelaugt zu werden scheinen und schliesslich ganz zerfallen und in Lösung gehen. In bei Zimmertemperatur gehaltenen Milzbrandculturen, bei denen die Entwickelung bekanntlich sehr verzögert ist, treten auch Alterserscheinungen der Bacillen, wie mir scheint, später auf.

Nachdem die Culturfrage erledigt war, handelte es sich darum, an welcher Stelle, wie und in welchen Quantitäten die Cultur verimpft werden sollte. Bei meiner ersten Arbeit hatte ich darauf gesehen, dass trotz verimpfter imponirend grosser Mengen von Milzbrandbacterien (0·5 bis 3·0 ccm Suspension) die Tauben die Infection vollkommen und ohne nachweisbare Phagocytose überstanden. Lubarsch hatte aber wohl mit Recht gegen die Anwendung solcher grosser Culturmengen geltend gemacht, dass bei Injection von grossen Culturmengen sofort eine Versprengung des Impfstoffes stattfände. Die gleiche Ueberlegung hatte auch mich dazu bestimmt, jetzt geringere Mengen der Cultur und zwar ohne Suspensionsflüssigkeit subcutan in Hauttasche zu verimpfen, da ich hoffte, auf diese Weise den localen Process besser verfolgen zu können. Da man nicht vorher wissen kann, ob eine geimpfte Taube sich wirklich refractär erweisen wird, und da es bekannt ist, dass durch eine einmal überstandene Milzbrandinfection die Widerstandsfähigkeit gegen das Milzbrandvirus sogar noch erhöht zu werden pflegt, so impfte ich die zu den Phagocytoseversuchen zu benutzenden Tauben zunächst mit grösseren Milzbrandquantitäten 0·5 bis 0·3 ccm vor und benutzte erst die, welche diese Infection überstanden, nach Ablauf aller etwaigen Krankheitssymptome zu den eigentlichen Versuchen. Wenn man die zweite Impfung folgen lassen soll, lässt sich schwer entscheiden. Die Immunität scheint bei den Infectionen nach einigen Beobachtungen ziemlich kritisch

einzusetzen. Der Zeitpunkt scheint für die einzelnen Infectionserreger aber verschieden. Da mir für Milzbrand bei Tauben Genaueres nicht bekannt war, hielt ich darauf, dass wenigstens alle Krankheitssymptome abgelaufen waren. War die Vorimpfung links subcutan oder intramuskulär (mit Bouilloncultur resp. Suspension) geschehen, so bildete ich mir ca. 1 cm vom linken Sternalrand von einem diesem parallelen Schnitt ausgehend eine Hauttasche, welche über den Kamm des Sternum auf die rechte bis dahin intacte Seite hinüberreichte.

Die Federn an der Operationsstelle waren zuvor abgeschnitten (nicht ausgerupft); diese wurde mit Aether, Sublimat, Alkohol und Aether gereinigt, mit sterilisirten Instrumenten die Hauttasche angelegt und mittels eines Platinspatelchens mit Agarculturbelag (nicht Suspension) beschickt. Die kleine Hautwunde wurde mittels glühenden Platins verschorft (cf. Canalis und Morpurgo) und dann mit Celloidin verklebt. Auf die beschriebene Art und Weise war zugleich das Auffinden der Infectionsstelle sehr erleichtert.

Was nun das Studium dieser zweiten Infection und der an und mit den verimpften Bacillen vorgehenden Veränderungen angeht, so nahm ich bald davon Abstand, die Tauben nach bestimmten Zeiträumen zu tödten und erst dann zu verarbeiten, da ich dabei natürlich keine Sicherheit hatte, gerade die gewünschten entsprechenden Phasen zu erhalten, da der Krankheitsverlauf eben bei jeder einzelnen Taube individuell sehr verschieden sein konnte. Ich beschloss daher, jede einzelne Infection lieber für sich gesondert in ihrem ganzen Verlauf auch **klinisch** zu verfolgen. Zu dem Zwecke beobachtete ich fortlaufend die an der Infectionsstelle auftretenden Veränderungen. Ferner entnahm ich dem Vorgang von Metschnikoff folgend gleichzeitig Proben aus der Impfstelle. Zu dem Zwecke stach ich die sorgfältig desinficirte Impfstelle mit steriler Nadel an und entnahm von der Lymphe zu Deckglaspräparaten und Anstrich für schräg erstarrtes Glycerin-Agarröhrchen, welche darnach bei Bruttemperatur gehalten wurden. Zur Entnahme bediente ich mich frisch ausgezogener langer, schlanker Capillaren, mit ampullärer Anschwellung in der Mitte. Vor dem Gebrauch wurden dieselben nochmals dreimal durch die Flamme gezogen. Das eine zugeschmolzene kürzere Ende wurde kurz vor Gebrauch in der Flamme stärker erhitzt. Beim Erkalten saugte sich die Lymphe, in die das freie offene Ende getaucht wurde, dann leicht an und liess sich beim nochmaligen Erwärmen des geschlossenen Endes bequem auf ein Deckglas oder in ein Agarröhrchen austreiben. Die Deckgläschen fixirte ich theils durch vorsichtiges Ziehen durch die Flamme, theils durch längeres Einlegen in Alkohol. Zur Färbung verwandte ich später ausschliesslich Löffler'sches Methylen-

blau,[1] event. mit Eosinnachfärbung. Zuerst entnahm ich die Proben nur in grösseren Zeiträumen, später um fortlaufende Controle zu haben, sogar mitunter stündlich. Man könnte dagegen einwenden, dass dabei zuviel von dem Infectionsmaterial dem Körper wieder entzogen wird. Die entnommenen Lymphproben sind aber minimal. Bei einigermaassen empfänglichen Thieren würden die eingeführten immerhin noch sehr grossen Mengen von Milzbrandbacillen eine sichere Infection unausbleiblich zur Folge haben.

Erst wenn in mehreren Untersuchungen hintereinander die Milzbrandbacillen nicht mehr nachweisbar waren und auch makroskopisch der Rückgang des localen Processes auf das Ueberstehen der Infection deutete, tödtete ich die Taube. Von den Organen wurden sofort Platten angelegt. Hierzu nahm ich grössere Stücke der Infectionsstelle, Leber, die halbe Milz, Niere, zerquetschte sie mit sterilem Pistill in mit Sublimat, Alkohol und Aether sterilisirten Trichtergläsern unter Zufügung von Bouillon, filtrirte die Suspension durch ausgeglühte engste Drahtgazefilter und legte mit grösseren Mengen dieses Filtrats Originalplatten und Verdünnungen an. Hierzu benutzte ich vorzüglich Glycerin-Agar und hielt diese Platten bei Bruttemperatur,[2] weil gewisse Anthraxvaccins bei Zimmertemperatur kaum noch zu wachsen vermögen und ich wünschte etwaige, auch im Taubenkörper event. zu Vaccins abgeschwächte Bacillen nicht zu verlieren. Man erhält auf diese Weise auch viel schneller Resultate, läuft freilich aber auch Gefahr, Ueberwucherung der Milzbrandbacillen durch schnellwachsende andere Bacillen zu erleben.

Nicht zu dicke Stücke von der Impfstelle Leber, Milz, Nieren, wurden sofort in concentrirter wässeriger Sublimatlösung fixirt, dann ausgewaschen (Prüfung mit Lugol'scher Lösung) und in Alkohol gehärtet. Ganz be-

---

[1] Dasselbe ist der Gram'schen Färbung hinsichtlich des Bacillennachweises in Deckglaspräparaten bei Weitem überlegen, wie ich mich bei wiederholten Präparaten zu überzeugen Gelegenheit hatte, welche ich zuerst nach Gram und dann noch nach Löffler färbte. Schon Metschnikoff (*Annales de l'Institut Pasteur*. 1890. T. IV. Nr. 2. p. 75. Anmerkung) empfahl dringend das Methylenblau zur Färbung. Nuttall (*diese Zeitschrift*. Bd. IV. S. 375 u. 355) benutzte dasselbe schon vorher in ausgiebiger Weise, und zwar auch schwach alkalisches. Von einer Untersuchung der frischen Lymphe, welche für gewisse Zwecke hervorragende Resultate liefert, sah ich nach einigen Versuchen für die Folge ab, da sie mir keinen wesentlichen Nutzen gegenüber der Untersuchung der gefärbten Deckglastrockenpräparate gewährte.

[2] Die benutzten Petri'schen Schälchen standen zu mehreren über einander in einer feuchten Kammer, welche aus einer entsprechend grösseren, ziemlich hohen, mit feuchtem Fliesspapier ausgelegten Schale und einem in sie hineinpassenden umgestülpten Becherglase gebildet war.

sondere Vorsicht ist beim Ausschneiden der Impfstelle nothwendig, da sich die locker sitzende Taubenhaut leicht retrahirt und verschiebt.

Ich benutzte zur Umgrenzung des auszuschneidenden Stückes Rasirmesser. Aus dem Alkohol kamen die Stücke nach Wyssokowicz's Vorgang zuerst in eine Mischung von dickem Cedernöl 2:Xylol 1 bis zum Durchscheinendwerden, dann einen Tag in eine Mischung von Chloroform mit Paraffin, welche bei Bruttemperatur gerade noch flüssig ist; aus dieser in eine Mischung von hartem und weichem Paraffin bei 52°. Die einzelnen Stücke wurden dann auf Paraffinblöcken orientirt, geschnitten und mit Nelkenölcelloidin, später Glycerineiweiss auf Objectträger aufgeklebt. Das Paraffin wurde unter gelindem Erwärmen mit Terpentinöl, dieses mit Xylol entfernt. Das Xylol wurde verdunstet, sofort Bizzozero's Picrocarmin aufgetropft (1/2 bis mehrere Stunden), dann mit Wasser abgespült, mit Ehrlich'schem Gentianaviolett[1] betropft und die Weigert'sche Fibrinfärbung zu Ende durchgeführt, Einschluss in Xylolbalsam. Diese Methode ermöglichte es mir, auch von der Impfstelle genügend feine unzerrissene Schnitte zu erhalten, während bei unaufgeklebten Schnitten die Haut leicht abzureissen pflegte. Bei Anwendung der Gram-Weigert'schen Methode erhielt ich zuverlässigere Resultate als bei der Gram-Günther'schen Methode. Sie wies bedeutend mehr Bacillen und besser gefärbt noch als die letztere. Es scheint fast, als ob die Fixirung mit Sublimat sogar wie eine Art Beize wirkt, da die auf die beschriebene Art erhaltenen Schnittpräparate oft bessere Bacillenbilder zeigten, als Deckglaspräparate. Freilich muss man bei diesen auch die Dünne der Schicht in Rechnung bringen. Die Präparate wurden mit schwächeren Symptomen und Apochromatölimmersion 2 mm Comp. Oc. III. von Hartnack gemustert. Neuerdings hatte ich Gelegenheit, meine Befunde mit Zeiss'schen Apochromaten zu controliren.

---

[1] Neuerdings benutze ich statt der Ehrlich'schen Anilingentianaviolettlösung nach dem Vorgange von Eugen Fränkel (Vortrag, gehalten im ärztlichen Verein zu Hamburg. Sitzung vom 16. Juni 1885. Referat *Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1885. Nr. 33. S. 576) Carbolgentianaviolett, das ich nach der Koch'schen Vorschrift für Anilingentianaviolett herstelle, mit dem Unterschied, dass das Anilinwasser durch 2 1/2 procentiges Carbolwasser ersetzt ist. Die Lösung hält sich viel länger ohne zu verderben und giebt nicht die unangenehmen öligen Niederschläge, wie manchmal das Anilingentianaviolett. Nach dem Vorbilde des Vorschlages von Botkin[2] nehme ich zum Abspülen der Farblösung statt reinem Wasser auch Carbolwasser. Sehr gut eignen sich zur Ausübung der ganzen Färbung Patenttropffläschchen.

[2] Eugen Botkin, Ein kleiner Kniff zur Gram'schen Methode der isolirten Bacterienfärbung. *Centralblatt für Bacteriologie*. 1892. Bd. XI. Nr. 8. S. 231.

III.

Schon im November 1889 hatte ich meine früheren Versuche über Milzbrandinfection bei Tauben wieder aufgenommen, dieselben dann noch einige Zeit fortgesetzt, dann aber aus anderen Gründen nicht weiter verfolgt. Dieselben sind für meine neueren Untersuchungen, was den mikroskopischen Theil derselben anlangt, nicht verwerthbar, weil die gewählte Versuchsanordnung nicht den von mir im Vorigen entwickelten Postulaten entsprach. Ich will dieselben hier aber doch kurz erwähnen, da sie für die Beantwortung einiger anderer Fragen, z. B. die Empfänglichkeit resp. das refractäre Verhalten der Tauben gegenüber einer künstlichen Milzbrandinfection einige, immerhin nicht zu vernachlässigende, Beiträge liefern.

Am 6. November 1889 impfte ich 12 Tauben, welche ich aus dem Bestande des Taubenschlages der Meierei der Dr. Brehmer'schen Heilanstalt erhielt, subcutan mit 0·2 ccm Anthraxbouillonreincultur unter die Brusthaut rechts unter den üblichen Cautelen. Die Tauben überstanden sämmtlich anstandslos die Milzbrandimpfung. Eine starb aber am 25./XI. 1889. Bei der Untersuchung fand sich von Milzbrand keine Spur, dagegen massenhafte Hühnercholeraartige Bacterien. Die überlebenden 11 Tauben wurden am 31./XI. 1891 mit 0·5 ccm Anthraxbouillonreincultur subcutan geimpft, 6 davon erhielten ausserdem noch 0·5 ccm 1procentige Lösung von Tetrahydro-β-naphtylamin (das Präparat war von dem inzwischen verstorbenen Chemiker am Laboratorium, Herrn Dr. Gubbe dargestellt) subcutan. Eine von diesen letzteren starb am 6./XII. 1889 an einem hochgradigen hämorrhagischen Anthrax. Alle übrigen blieben leben. Die 5 restirenden der letzten Gruppe erhielten am 21./IX. 1890 (3. Impfung) 1 ccm frische Meerschweinchenmilzbrand-Milzsuspension subcutan. Vier davon wurden nach Ablauf verschiedener Stunden getödtet die fünfte blieb zur Controle zurück und starb erst im October 1890 (kein Milzbrnnd). Die Resultate dieser Versuche sind in Tabelle I zusammengestellt.

Als ich nun meine Versuche von Neuem aufnehmen wollte, hatte ich anfangs grosse Schwierigkeit mit der Beschaffung der Tauben. Es war gerade Brutzeit, und konnte ich daher nicht mehr von den Hoftauben aus der Anstalt selbst zu meinen Versuchen erhalten. Ich musste daher sehr zufrieden sein, als es mir gelang aus dem nahegelegenen Kreisstädtchen Waldenburg i. Schl. aus zwei verschiedenen Quellen je 6 Tauben vom Markte zu erhalten. Dieselben blieben zur Eingewöhnung zunächst einige Tage ungeimpft. Am 4./V. 1891 impfte ich dann die ganze Serie auf einmal mit 0·5 ccm Bouillonsuspension von eintägigem Anthrax (H. C.), auf Glycerin-Agar gezüchtet, tief in den linken Brust-

muskel. Natürlich hatte ich es hier mit einem ganz ungleichartigen Material von Versuchsthieren zu thun, was sich auch an dem Resultat der Impfungen documentirte. Diese Tauben zeigten sich viel weniger resistent gegen Milzbrandimpfung als alle meine früheren Versuchstauben. Vier starben an Milzbrand. Eine wurde am 30./V. 1891 todt gefunden (kein Milzbrand, aber hühnercholeraartige Bacterien). Zwei gingen durch die Ungeschicklichkeit des Laboratoriumdieners verloren, indem derselbe ihnen mit dem zu tief und unvorsichtig eingeführten Thermometer eine (durch die Section bestätigte) traumatische Darmperforation beibrachte. Es blieben verwendbar also nur noch 5 Tauben (Nr. 457, 459, 461, 464, 465).

Ferner erhielt ich noch einmal aus Waldenburg 11 Tauben. Da ich mit den vorigen Waldenburger Tauben so schlechte Erfahrungen gemacht hatte, impfte ich diese am 27./X. 1891 nur noch mit 0.2 ccm Suspension von einer (zudem 3 tägigen) Cultur von homogenem Anthrax (Bouillonsuspension) subcutan. Die Resultate waren diesmal etwas günstiger. Ich verlor 3 Tauben an Milzbrand. Die übrigen acht Nr. 479, 481, 483, 486, 488, 489, 487, 482 konnten zu den weiteren Versuchen verwandt werden. Diese beiden Versuchsreihen sind in Tabelle II und III zusammengestellt. Tabelle IV enthält die an Milzbrand eingegangenen, Tabelle V die refractären Tauben.

Von den 35 Tauben der 3 Versuchsserien überstanden also 11+5 +8=24 die erste Milzbrandimpfung. An Milzbrand gingen dabei ein 0+4+3=7. 1+3+0 scheiden aus wegen Tod durch Septicämie und Darmperforation. Eine Taube (Tabelle I Nr. 184) ging bei einer zweiten Milzbrandimpfung unter gleichzeitiger Injection von Tetrahydro-β-naphtylamin zu Grunde. Fünf Tauben (Tabelle I) überstanden auch eine zweite verstärkte Milzbrandimpfung, eine (Nr. 189) sogar ein dritte. Die zu den neueren Versuchen verwendeten zweimal geimpften Tauben können nicht in directen Vergleich gezogen werden, da hier die Thiere nach Ablauf gewisser Zeit getödtet wurden, obwohl auch hier das Ueberstehen der zweiten Infection aus den Versuchsprotokollen erhellt.

Ich gehe nunmehr zur Besprechung und Verwerthung der erhaltenen Resultate über, indem ich dieselben zugleich mit den von verschiedenen Autoren früher gefundenen Thatsachen zu einer Darstellung der Milzbrandinfection bei Tauben benutze. Ursprünglich wollte ich nur die bei den 13 eigentlichen, zweimal geimpften, Versuchstauben erhaltenen Resultate mittheilen. Ich habe mich jedoch, da die Untersuchung auch der milzbrandig gewordenen Tauben noch einige interessante Details lieferte, nachträglich entschlossen, auch über diese zu berichten. Ich bedaure nur, dass die Beschreibung derselben, da sie ursprünglich nicht

im Plane meiner Arbeit lag, viele Lücken aufweist. Zum Schluss erlaube ich mir als Beleg für meine Schlüsse die ausführlichen einzelnen Tabellen und Versuchsprotocolle wiederzugeben.

IV.

Milzbrand bei Tauben als spontane Infection ist bis jetzt nicht beobachtet und auch nach den bisherigen Erfahrungen wenig wahrscheinlich. Alle diesbezüglichen Angaben älterer Autoren,[1] welche mehrfach ein seuchenartiges Auftreten von Milzbrand unter dem Hausgeflügel beschrieben haben, sind überhaupt mit grosser Reserve aufzunehmen und wohl nur auf Verwechselungen mit den, damals noch nicht in ihrer Eigenart erkannten, zur Gruppe der Septicaemia haemorrhagica gehörigen epidemischen Erkrankungen des Hausgeflügels zurückzuführen.

Dagegen gelang es verschiedenen Experimentatoren mit mehr oder weniger Glück den Milzbrand künstlich durch Impfung auf Tauben zu übertragen. Während nun die einen Experimentatoren alle ihre Versuchstauben an Milzbrand verloren, wollte es anderen überhaupt nicht glücken, Tauben milzbrandig zu machen. Daher kommt es, dass die einen die Tauben als für Milzbrand empfängliche Thiere bezeichnen, während die anderen dieselben für unempfänglich halten. Man könnte wohl daran denken, dass diese Verschiedenheiten im Ausfall der Impfungen nur aus Verschiedenheiten in der Virulenz des benutzten Virus zu erklären seien. Allein andere Experimentatoren fanden, dass auch bei gleichartiger Impfung mit demselben Infectionsmaterial ein Theil ihrer Versuchstauben (meist nur ein geringer Procentsatz) milzbrandig wurde, während alle übrigen die Infection überstanden. Ein sicherer Einfluss, den etwa eine Verschiedenheit der Rasse der benutzten Tauben auf den Verlauf der Infection ausgeübt hätte, hat sich bis jetzt noch nicht erweisen lassen, obwohl es mitunter nahe lag, auch daran zu denken (vergl. Czaplewski,[2] Metschnikoff). Dagegen ist von verschiedenen Seiten constatirt worden, zuerst wohl von Oemler, dass **junge** Tauben (wie junge Thiere überhaupt) sich sehr viel empfänglicher für Milzbrand zeigen als ältere Exemplare, und fast ausnahmslos der Impfung mit Milzbrand erliegen. Einige Ausnahmen von dieser Regel sind beobachtet (Oemler, Metschnikoff).[3] Mit zuneh-

---

[1] Vergl. Heusinger, *Die Milzbrandkrankheiten der Thiere und des Menschen.* Erlangen 1850.

[2] A. a. O.

[3] So widerstand eine junge Taube Metschnikoff's sogar einer Impfung mit Taubenmilzbrandvirus der zehnten Passage.

mendem Alter scheint auch die Widerstandsfähigkeit der Tauben gegen Milzbrand zuzunehmen, sodass alte Tauben zum grössten Theile eine mehr oder weniger grosse Unempfänglichkeit und Widerstandsfähigkeit gegen die Impfung mit Milzbrand besitzen. Bei einigen Exemplaren geht diese Unempfänglichkeit soweit, dass sie selbst wiederholte Impfungen mit Milzbrand in den grössten Dosen ohne jeglichen Anstand überstehen, worauf ich noch später zurückkomme. Schon Oemler[1] macht auf diese Verschiedenheiten in der Empfänglichkeit der einzelnen Tauben gegen Milzbrandinfection aufmerksam. Nach seinen ausgedehnten Infectionsversuchen mit Milzbrand beim Hausgeflügel kommt er zu dem Schluss: „dass sich die Tauben von dem zu (seinen) Versuchen verwandten Hausgeflügel (Gänsen, Enten, Truthühnern und Hühnern) durch die grösste Empfänglichkeit für den Impfanthrax auszeichnen, dass ferner auch bei dieser Thiergattung die Anlage entweder der Zeit nach sehr verschieden ist, oder durch eine vorhergegangene wirksame Infection erhöht wird, und dass endlich individuelle Differenzen in der Disposition dergestalt bestehen, dass einzelne Individuen sehr empfänglich und andere gänzlich immun sind.“ Da Lubarsch[2] auf Grund seiner eigenen fast ausnahmslos positiv ausgefallenen Impfexperimente mit Milzbrand bei Tauben, behauptet, dass es eine absolute Immunität der Tauben gegen Milzbrand nicht gebe und dass „die Taube auch als ein relativ immunes Thier kaum zu betrachten ist, dass dies jedenfalls höchstens für bestimmte Rassen gilt“ habe ich, soweit es mir möglich war, die Resultate des Ausfalles der Impfungen von Tauben mit Milzbrand bei den verschiedenen Experimentatoren aus der Litteratur zusammen zu stellen versucht. Ausgeschaltet wurden dabei die Versuche, bei denen der Tod der Tauben durch eine besondere Versuchsanordnung (Eintauchen in kaltes Wasser, Impfung mit Passagevirus, Hungern, Durchschneidung des Halsmarkes, Vergiftung begünstigt war). Es handelt sich dabei auch nur um die Resultate subcutaner bezw. intramusculärer Impfung.

Die Zusammenstellung (S. 381) ergiebt, dass von 154 mit Milzbrand geimpften Tauben nur 43 an Milzbrand zu Grunde gingen, während die übrigen 111 die Infection überstanden. In Wirklichkeit ist das Verhältniss jedoch noch viel günstiger zu Gunsten der die Infection überstehenden Tauben. In der aufgestellten Berechnung findet sich nämlich unter den an Milzbrand gestorbenen Tauben eine ganz erhebliche Zahl von solchen

---

[1] *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* 1877. Bd. III. Hft. 4. S. 276.

[2] *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XIX. S. 243.

Zusammenstellung.

Es wurden geimpft von:	Zahl der geimpften Tauben	Zahl der an Milzbrand gestorbenen Tauben	Zahl der die Impfung überstehenden Tauben
1. **Bollinger** (1872)	1	0	1
2. **Oemler** (1877)	38	15 (davon viel. junge)	23
3. **Feser** (1878)	2	0	2
4. **Perroncito** (1883—1885)	5	5	0
5. **Kitt** (1884—1885) I	2	1 (junge)	1
II	8	1 (junge)	7
III	7	0	7
6. **Hess** (1887)	1	0	1
7. **Strauss** (1887)	1?	1 (junge)	0
8. **Czaplewski** (1888) (die übrigen nicht verwerthbar, weil zu früh getödtet; 1 stirbt aus unbekannter Ursache)	7	2 (junge)	5
9. **Metschnikoff** (1889—1890) (die übrigen hierfür nicht verwerthbar, weil mit Passagevirus geimpft)	10	5	5
11. **Canalis** und **Morpurgo** (1890) (zwei starben ausserdem aus unbekannter Ursache)	10	2	8
12. **Sawtschenko** (1890)	1	0	1
	3	0	3
	1	1 (junge)	0
	2 (überstanden zuerst scheinbar die Impfung)	2	0
13. **Trapeznikoff** (1891)	3	1	2
14. **Th. Weyl** (1891—1892) (soviel ich aus den angegebenen Versuchsprotocollen nach Abzug der zu mehrfachen Impfungen benutzten ersehen konnt)	12	0	12
15. **Sacchi** Da Sacchi die 5 von 14, welche milzbrandig wurden, hatte hungern lassen, sind sie nicht aufgeführt. Diese neun aber wurden trotz Milzbrand u. Hunger nicht milzbrandig, sondern starben an Inanition.	9	0	9
16. **Czaplewski**, neue Vers., diese Arbeit, (1891), (vier starben ausserdem an Septicämie) I	11	0	11
II	9	4 (junge?)	5
III	11	3 (junge?)	8
	154	43	111

mit aufgeführt, welche von den Autoren selbst als junge bezeichnet sind.[1] Da nun junge Tauben fast absolut empfänglich für Milzbrand sind, so erhellt daraus ohne Weiteres, dass der Procentsatz der refractären ausgewachsenen Tauben in Wirklichkeit viel höher sein wird.

Ich kann demnach Lubarsch nicht Recht geben, wenn er den Tauben (und wenn man von Tauben im Allgemeinen spricht, so kommen doch zunächst nur erwachsene Exemplare in Frage) nicht einmal eine relative Immunität zuerkennen möchte. Dass es sich dabei nicht bloss um eine Immunität gewisser Taubenrassen handeln könne, erhellt aus der Zusammenstellung der Impfresultate der einzelnen Autoren, da diese, obwohl sie an verschiedenen Orten zu ganz verschiedenen Zeiten arbeiteten, zu Resultaten kamen, bei denen Differenzen noch immer auf Verschiedenheiten im Alter der benutzten Thiere, sowie Menge und Virulenz des benutzten Impfmaterials zurückgeführt werden können. — Welche Taube eine Milzbrandimpfung überstehen wird, kann man nicht von vornherein mit Sicherheit sagen. Es sind nicht immer die starken wohlgenährten Thiere, welche die Infection überstehen, sondern sehr oft vertragen viel kleinere unansehnlichere Thiere die Infection viel besser. Man wird dabei an die Worte Oemler's[2] erinnert: „Eine feststehende und längst bekannte Erfahrung ist es, dass von den Thieren die bestgenährtesten und kräftigsten am meisten für den Milzbrand disponirt sind.“ Auch die Tauben, welche ich bei meinen neueren Versuchen an Milzbrand verlor, waren äusserlich sehr kräftige Thiere und hatten die Grösse der ausgewachsenen Tauben, doch deuteten allerdings gewisse Anzeichen in ihrer Befiederung darauf hin, dass es jüngere Thiere waren. Während die von mir zu meiner ersten Versuchsreihe (Tab. I) vom 6./XI. 1889 benutzten Tauben so ziemlich die gleiche Unempfänglichkeit gegen die Milzbrandinfection zeigten, wie die Königsberger Tauben in den füheren Versuchen, waren die aus Waldenburg bezogenen Tauben, obwohl alle gross und stark waren, viel empfänglicher, da ich von der zweiten Versuchsreihe (Tab. II) von 12 Tauben nicht weniger als 4 an Milzbrand verlor (eine starb ausserdem noch an Septicämie, zwei durch traumatische Darmperforation). Von der dritten Versuchsreihe (Tab. III) starben 3 Tauben an Milzbrand, die übrigen blieben am Leben. Aber auch bei allen überlebenden Tauben war der Verlauf der Impfung viel schwerer als bei den früheren Königsberger Tauben. — Trotzdem diese letzten Versuchsreihen also nicht besonders

[1] Von vielen Autoren ist darüber gar nichts angegeben. Mitunter ist es auch schwer, wenn man die Tauben von Händlern bezieht, über das Alter der Thiere ein sicheres Urtheil zu gewinnen. Vielleicht hat es sich noch bei manchen der milzbrandig gewordenen Tauben um junge Thiere gehandelt.

[2] A. a. O. 1876. Bd. II. S. 286.

günstige Resultate ergeben haben (vielleicht weil es sich, wenn auch um schon ausgewachsene, so doch jüngere Thiere handelte), meine ich doch, dass man bei Berücksichtigung der hier angeführten Thatsachen, im Gegensatz zu Lubarsch, den Tauben im Allgemeinen einen, sogar ziemlich hohen Grad von relativer Immunität gegen Milzbrand nicht absprechen darf. Einzelne Tauben scheinen aber sogar eine absolute oder wenigstens temporär absolute Immunität gegen Milzbrand zu besitzen. Sie widerstehen selbst den stärksten Dosen und dem stärksten Virus, ohne auch nur eine locale Milzbrandaffection aufzuweisen, was aber nicht ausschliesst, dass sie vielleicht bei einer späteren Impfung mit viel schwächerem Virus doch einmal eingehen. Die meisten meiner Königsberger Tauben wurden mit $^1/_2$ ccm einer dicken Suspension von Agarreincultur geimpft, einige mit 1 ccm, andere erhielten 2 ccm und eine sogar die ganz colossale Dose von 3 ccm Suspension subcutan ohne milzbrandig zu werden. Bei den Walden burger Tauben musste ich bei der dritten Versuchsreihe dagegen vorsichtshalber mit der Dosis von 0·5 ccm auf 0·2 ccm herabgehen. Wenn die Tauben eine einmalige Impfung überstehen, so pflegen sie auch wiederholte forcirte Impfungen gut zu vertragen. Durch einmaliges Ueberstehen einer Milzbrandimpfung scheinen die Tauben sogar noch immuner zu werden. Mitunter sterben aber doch einzelne bei einer zweiten Impfung. Andere gehen erst bei noch späteren Impfungen ein. So sah Oemler 4 Tauben bei der 7., eine sogar erst bei der 8. Impfung erliegen. Eine überstand 8 Impfungen und darnach noch einige. Hess giebt von seiner Taube an, dass sie in 14 Tagen nicht weniger als 10 Impfungen überstanden habe. Diese Thatsachen weisen doch wohl darauf hin, dass es mindestens einige Exemplare mit absoluter oder wenigstens temporär absoluter oder fast absoluter Immunität gegen Milzbrand giebt.

Lubarsch glaubt an keine absolute Immunität der Tauben gegen Milzbrand und meint, dass man jede Taube ausnahmslos milzbrandig machen kann, wenn man nur ein genügend starkes Virus wählt. Die von mir in Görbersdorf benutzten Culturen waren wohl genügend hochgradig virulent, da sie Kaninchen in 1 bis 2 Tagen tödteten. Sie waren auch etwas virulenter als meine in Königsberg benutzten Culturen, welche Kaninchen durchschnittlich nach $2^1/_2$ bis 3 Tagen tödteten.[1] Das von mir benutzte Virus war also wohl genügend stark. Nun will ich Lubarsch immerhin zugeben, dass es vielleicht unter Umständen gelingen mag, auch die widerstandsfähigsten Tauben durch enorme und vielleicht sehr oft hinter einander wiederholte Dosen eines sehr starken Milzbrandvirus schliesslich

[1] Vielleicht ist auch auf diesen Umstand mit die schwerere Erkrankung der Waldenburger Tauben zurückzuführen.

dennoch und zwar mit den Symptomen des Milzbrand todt zu bekommen. Das hiesse doch aber der Sache Gewalt anthun und liefe mehr auf eine forcirte Intoxication durch das Milzbrandgift mit dadurch ermöglichter Wucherung der Milzbrandbacillen hinaus.[1] Thatsächlich kann man auf verschiedene Weise bei Tauben, welche sich schon als widerstandsfähig gegen Milzbrand gezeigt haben, diese Widerstandsfähigkeit aufheben und dieselben mit Milzbrand inficiren. Impft man vorher noch ungeimpfte Tauben mit Blut oder Gewebssaft von einer milzbrandig gewordenen Taube (Passagemilzbrand), so pflegen dieselben fast ausnahmslos an Milzbrand einzugehen (Metschnikoff), während Tauben gleicher Art die Impfung mit der Ausgangscultur des Milzbrand gut vertragen. Das Infectionsmaterial ist also durch die Passage so stark geworden, dass es die Tauben, welche sich sonst aller Wahrscheinlichkeit nach gegen eine Impfung mit gewöhnlichem Milzbrandvirus immun erwiesen haben würden, jetzt zu tödten vermag. Die relative Widerstandsfähigkeit der Tauben reichte also jetzt nicht mehr dagegen aus. Dagegen vermochte Sawtschenko nicht, drei Tauben, welche schon eine Milzbrandimpfung gut überstanden hatten, mit solchem Passagevirus zu tödten, während er für noch nicht vorgeimpfte Tauben die Resultate Metschnikoff's im Allgemeinen zu bestätigen vermochte. Auch zu oft und namentlich zu schnell hinter einander ausgeführte Impfungen scheinen die Immunität aufzuheben. Nach partieller und namentlich nach totaler Exstirpation des Pancreas vermochten Canalis und Morpurgo[2] Tauben mit Milzbrand zu inficiren. Es gelingt ferner nach Metschnikoff noch nicht vorgeimpfte Tauben fast ausnahmslos milzbrandig zu machen, wenn man sie in die vordere Augenkammer impft. Schon vorgeimpfte kamen dagegen meistens durch.

Canalis und Morpurgo[2] fanden ferner, dass es fast ausnahmslos gelingt, Tauben bei Impfung mit Milzbrand durch gleichzeitiges Hungern eine tödtliche Milzbrandinfection zu erzielen. Ihre Resultate wurden von Sacchi[3] neuerdings wiederholt und bestätigt. Dass der Verlust der Immunität nicht durch die blosse Temperaturerniedrigung (ca. 1·8 bis 2·8° C.), welche die Tauben im Verlaufe der Hungerperiode constant erfuhren, bedingt sein kann, wiesen Canalis und Morpurgo[4] nach, indem sie in

[1] So gelingt es bekanntlich, auch erprobt immune Hunde durch intravenöse Injection von colossalen Milzbrandbacillenmengen milzbrandig zu machen. (Toussaint u. A.)

[2] *Fortschritte der Medicin.* 1890. Nr. 18 u. 19.

[3] „Sulla durata della vitalità e virulenza delle forme vegetative del carbonduo nell' organismo dei colombi refrattari" (dal laboratorio di Igiene della R. Università di Genova diretto dal Prof. Canalis). *Estratto dalla Gazetta degli Ospitali.* Nr. 11. 1892.

[4] *Fortschritte der Medicin.* 1890. Nr. 19. S. 740.

Anlehnung an Pasteur's bekannte Hühnerversuche die Temperatur geimpfter Tauben durch laue Bäder künstlich herabsetzten. Bei gleichzeitiger Ernährung, welche, da die Tauben in der Badewanne meist nicht freiwillig frassen, durch Stopfen künstlich unterhalten werden musste, blieb trotz nachweisbarer analoger Temperaturerniedrigung (zwischen 37 bis 40° C. schwankend) die Infection[1] aus.

Sawtschenko[2] gelang es, Tauben, bei denen er durch Durchschneidung des unteren Halstheiles des Rückenmarks auch die Temperatur herabgesetzt hatte, mit Milzbrand zu inficiren. Nach den eben erwähnten Versuchen von Canalis und Morpurgo ist es aber auch in diesem Falle unzulässig, den Immunitätsverlust auf die Temperaturerniedrigung zu beziehen. Auch in den Versuchen von Wagner,[3] welcher bei Hühnern (die bekanntlich noch widerstandsfähiger gegen Milzbrandinfection sind als Tauben) die Temperatur durch Antipyrin herabsetzte und dann Milzbrand erfolgreich verimpfen konnte, dürfte die Erklärung in Anderem zu suchen sein. Auf eine Möglichkeit, diese Facta zu verstehen, möchte ich hierbei kurz hinweisen: ich meine die Einwirkung aller dieser verschiedenen Mittel auf das Gefässsystem. Locale Lähmungen der Gefässinnervation mit dadurch bedingter Vasodilatation und consecutiver Verlangsamung des Blutstroms wirken, wie wir u. A. durch die Versuche von De Paoli[4] und Roger[5] mit Durchschneidung des Sympathicus wissen, sehr begünstigend auf die Ansiedelung von Bacterien ein. Auch durch als Gifte wirkende Stoffe kann Immunität des Organismus aufgehoben werden, worauf seit einleitenden Versuchen von Wyssokowicz-Flügge viele Facta hinweisen. Besonders wirksam erwiesen sich die rothe Blutkörperchen zerstörenden Gifte.[6] In Versuchsreihe I (Tab. I) versuchte ich durch Tetrahydro-

---

[1] Auf die Unzweckmässigkeit und Unzuverlässigkeit des berühmten Pasteur'schen Badeexperiments bei Impfung von Hühnern haben schon Koch („Zur Aetiologie des Milzbrandes". *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. I. S. 59 und *Ueber die Milzbrandimpfung.* Eine Entgegnung auf den von Pasteur in Genf gehaltenen Vortrag. Kassel und Berlin. Th. Fischer. 1882), Feser („Ueber Infectionsversuche mit Milzbrand beim Hausgeflügel". Adam's *Wochenschrift.* 1879. Sep.-Abdr. Citirt nach Kitt, a. a. O. S. 86), Kitt (*Jahresbericht der Königl. Central-Thierarzneischule in München.* 1884—85. Leipzig. Verlag von F. C. W. Vogel. 1886. S. 86) wiederholt hingewiesen. Feser verlor mehrere Hühner, auch ungeimpfte, durch die blossen Folgen der Abkühlung im Bade.

[2] *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. IX. Nr. 14. S. 475.

[3] Le charbon des poules. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890. Nr. 9. p. 570ff.

[4] *Riforma medica.* 1889. Nr. 200.

[5] *Compt. rend. de la Société de biologie.* 1890. Nr. 16. Vgl. *Centralblatt für Bacteriologie.* 1890. Bd. VIII. Nr. 13. S. 401.

[6] Vergl. Gottstein, *Deutsche medicin. Wochenschrift.* 1890. Nr. 24. S. 524.

β-naphtylamin, welches ich durch Wyssokowicz als sehr geeignet zu solchen Versuchen kennen gelernt hatte, Tauben für Milzbrand empfänglich zu machen. Das Resultat entsprach jedoch nicht meinen Erwartungen, da von fünf so behandelten Tauben nur eine milzbrandig wurde. Allerdings hatten diese Tauben bereits eine Impfung mit Milzbrand sehr gut vertragen, besassen also einen erheblichen Grad von Immunität gegen Milzbrand.

Was die Art des bei subcutaner oder intramusculärer Impfung für Tauben wirksam befundenen Milzbrandmaterials betraf, so will ich kurz erwähnen, dass ausser mit Milzbrandculturen auch mit Milzbrandstoffen (Blut etc.) erfolgreiche Impfungen auf Tauben vielfach gelungen sind. Oemler inficirte Tauben mit Milzbrandblut von Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Katze, Kaninchen, Hasen, Enten, Hühnern und Raben[1] und Mensch.[2] Dagegen gelang ihm die Uebertragung der Infection nicht mit dem Blut von an Milzbrand verendeten wilden Kaninchen, Eichhörnchen, Ratten, Stieglitzen, Finken, Rothkehlchen, Gänsen, Truthühnern, Elstern, Kanarienvögeln, Sperlingen, Goldammern und 10 Tauben.[3] Letzteres Factum steht im krassen Widerspruch mit der Empfehlung Metschnikoff's, das Milzbrandvirus durch Passage bei Verimpfung des Blutes einer milzbrandigen Taube auf eine neue, zu steigern. Es erklärt sich aber sehr einfach schon aus der mehrfach wiederholten Angabe Oemler's, dass im Blut eben keine Stäbchen enthalten gewesen seien. Zwar war die Technik der Blutuntersuchung ohne Färbung viel weniger zuverlässig, doch kommen immerhin Fälle von Milzbrand bei Tauben ohne Bacillen im Blute vor.

Bis jetzt habe ich nur von der Empfänglichkeit der Tauben bei subcutaner und intramusculärer Impfung gesprochen. Ich will nicht vergessen hervorzuheben, dass letztere im Allgemeinen schwerer ertragen zu werden scheint, vielleicht weil dabei leicht Nekrosen und Blutungen im Muskel aufzutreten pflegen.

Man hat auch auf verschiedene andere Weise Tauben mit Milzbrand zu inficiren gesucht. Von der intacten Haut aus scheint die Infection mit Milzbrand bei Tauben nicht möglich zu sein. Zehn Tauben, welche Oemler[4] durch vorsichtiges Aufstreichen von milzbrandbacillenhaltigem Blut auf die intacte Haut zu inficiren versuchte, wurden nicht milzbrandig, obwohl einige bei einer späteren subcutanen Impfung mit Milzbrand eingingen.

---

[1] *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* 1877. Bd. III. S. 276.

[2] A. a. O. 1876. Bd. II. S. 270.

[3] A. a. O. 1877. Bd. III. S. 276.

[4] *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* Bd. IV. Hft. 4 und 5. S. 268.

Drei Tauben, Thiere, denen der infectiöse Stoff auf mehr oder weniger grosse und meistens ältere ulcerirende Flächen der äusseren Haut applicirt wurde, wurden ebenfalls nicht milzbrandig.[1] Auch von unverletzten Schleimhäuten zeigte sich das Milzbrandvirus wirkungslos. Mit negativem Erfolg träufelte Oemler Milzbrandblut in den Conjunctivalsack von Tauben. Zehn Tauben, denen er vorsichtig Milzbrandblut in die Nasenöffnungen schmierte, wurden nicht milzbrandig, obwohl sechs davon einer späteren subcutanen Impfung erlagen.[2] Zehn weitere Tauben vertrugen eine Einspritzung von Milzbrandblut in die Kloake mittels einer kleinen Wundspritze ohne Schaden, obwohl bei späterer subcutaner Impfung fünf davon milzbrandig wurden.[3] Ferner beobachtete Oemler,[4] dass 22 Tauben, welche mehrmals Futter (Weizen, Erbsen, Brodstückchen) bekamen, das eben vorher mit frischem Milzbrandblut befeuchtet war, völlig gesund blieben, selbst als sie 10 bis 20 Tropfen solches Blut innerlich erhielten. Als darnach aber 16 dieser Tauben subcutan mit infectiösem Blut geimpft wurden, starben 11 und zwar meist gleich bei der ersten Impfung. „Durch wochenlange unausgesetzte Fütterung bacillenhaltigen Milzbrandmaterials konnte die Krankheit“ von Feser[5] „nicht auf Tauben ..... übertragen werden.“ Koch-Gaffky-Löffler erwähnen,[6] dass von ihren Tauben sogar Fütterung von „ganz enormen Sporenmengen“ von Milzbrandbacillen ohne Nachtheil vertragen wurde.

Die intraoculare Impfung fand dagegen, wie schon erwähnt, Metschnikoff[7] so perniciös, dass ihr fast alle nicht vorgeimpften Tauben erlagen.

Von Infectionsversuchen mit Milzbrand bei Tauben durch Impfung in die Blutbahn, in die Bauchhöhle oder durch Inhalation, ist mir in der Litteratur wenigstens, bis jetzt nichts bekannt geworden.

Nachdem ich so den Erfolg der Milzbrandimpfung im Allgemeinen besprochen habe, will ich zur Besprechung des Impferfolges bei den Tauben im Besondern und zwar auf den Verlauf der Infection zunächst bei der empfänglichen Taube eingehen. Wenn man eine Taube subcutan in eine Hauttasche mit Milzbrand impft (ich zog als Impfstelle den Brustmuskel dicht neben dem Kiel des Sternum vor), so legt sich die abgehobene Haut ziemlich schnell wieder an. Die Impfstelle ist zunächst wohl etwas blass,

---

[1] A. a. O. Bd. IV. S. 267.

[2] A. a. O. Bd. V. Hft. 2 u. 3. S. 171.

[3] A. a. O. Bd. V. S. 177.

[4] A. a. O. Bd. V. S. 198.

[5] Kitt, *Jahresbericht der Königl. Central-Thierarzneischule in München.* 1884 bis 1885.

[6] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. II. S. 170.

[7] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890. Nr. 2. p. 68.

falls nicht durch in die Hauttasche eingetretenes Blut sich an der Impfstelle ein blauschwarzer Fleck markirt.

Etwas anders verläuft die Impfung, wenn man subcutan eine Suspension des Milzbrandvirus einspritzt. Hier erhebt sich an der Impfstelle die Haut durch den Druck der injicirten Flüssigkeit zunächst als eine mehr oder weniger grosse, etwas durchscheinende, prall gespannte Blase. Diese verkleinert sich jedoch zusehends rasch durch die Resorption der injicirten Flüssigkeit und auch hier legt sich die Haut bald wieder an ihre Unterlage an. Bei intramusculärer Impfung mittels Einspritzung ist mitunter nicht viel mehr als die Stichöffnung der Canüle in der Haut zu sehen. Allmählich beginnt nun die Impfstelle anzuschwellen. Bei subcutaner Impfung ist sie zunächst meist blass, wird immer mehr prall gespannt, glänzend (Ausgleichung der Falten). Allmählich nimmt die polsterartige Schwellung, und zwar meist bis zum Tode der Taube steigend, zu. Sie erreicht dabei einen verschiedenen Umfang. Ich habe sie mehrfach bis auf die andere Seite der Brust, auf den Bauch und die Schenkel übergreifen sehen. Bei den höchsten Graden nimmt dann die Haut eine schmutzigblaue bis blauschwärzlich durchschimmernde Farbe an.

Auch bei intramusculärer Impfung zeigt sich eine hochgradige Schwellung der betreffenden Brust, doch bleibt diese naturgemäss meist auf den betreffenden Brustmuskel beschränkt. Die Federn an der Impfstelle sind gelockert. Erwähnen will ich noch, dass mitunter Fälle vorkommen, in denen bereits das Oedem zurückzugehen und derber zu werden beginnt, sodass es den Anschein gewinnt, als ob die Taube die Infection überstehen werde, bis plötzlich eine acute Exacerbation aus unbekannter Ursache (vielleicht Hunger u. s. w.) eintritt, worauf sich im Anschluss an das sich schon begrenzende alte, ein neues rapid progressives und zum Tod führendes Oedem anschliesst.[1] Neben diesen Localerscheinungen fehlen die Allgemeinsymptome nicht. Ich kann der von Oemler[2] gegebenen Beschreibung nichts wesentlich Neues hinzufügen. Die geimpften Tauben sitzen schon am folgenden Tag traurig mit gesträubten Federn und hängenden Flügeln da, ohne Fresslust, sehr beschleunigt athmend und lassen sich leichter greifen. Die Körpertemperatur (rectal gemessen) sank nach Sawtschenko[3] gewöhnlich bereits 6 Stunden post infectionem um 1 bis 2° C. und bei einer mit Rückenmarksdurchschneidung vorbehandelten Taube nach 30 Stunden bis 36·5°. Die Taube war nach weiteren 18 Stunden gestorben.[4] Eine Taube sah

---

[1] Vergl. Sawtschenko, *Centralbl. f. Bact.* 1891. Bd. IX. Nr. 15. S. 495—496.

[2] *Archiv für wissenschaftliche u. praktische Thierheilkunde.* 1877. Bd. III. S. 273.

[3] *Centralblatt für Bacteriologie.* Bd. IX. Nr. 15. S. 494.

[4] A. a. O. S. 476.

Oemler einige Zeit vor Eintritt des Todes wie leblos daliegen. Der Tod tritt zwischen 18 Stunden und 8 Tagen[1] ein, je nach der Menge und Virulenz der verimpften Bacillen und der Empfänglichkeit der Tauben. Im Allgemeinen kann man wohl 2—3 Tage Krankheitsdauer als Durchschnitt annehmen. Nun ist es verschiedene Male vorgekommen, dass Tauben nach einer Impfung mit Milzbrand sterben, ohne das Milzbrandbacillen im Blut oder den Organen nachweisbar gewesen wären. In einigen Fällen habe ich hühnercholerabacterienartige Mikrobien aus den Organen gezüchtet, denen also der Tod der Taube wohl zur Last gelegt werden konnte. In anderen Fällen wurden aber auch diese vermisst, so in Versuch 13 meiner früheren Arbeit.[2] Bei der erwähnten Taube, welche nach 12 Tagen starb, war pathologisch-anatomisch nichts was auf Milzbrand gedeutet hätte nachzuweisen. Deckglaspräparate von Blut, Haut und den Organen zeigten keine Milzbrandbacillen. Letztere wurden überhaupt nur in einzelnen Exemplaren in der Haut nachgewiesen; nur an einer einzigen Stelle fand sich in nekrotischem Gewebe ein Häufchen noch mässig gut erhaltener Bacillen. Auch diese waren, wie ausdrücklich bemerkt ist, von kümmerlichem Aussehen, und im übrigen auch verkrüppelt und zart. Trotzdem also weder Milzbrandödem, noch Milzbrandbefund in den Organen zu erheben war, trotzdem weder im Blut noch Organen Milzbrandbacillen nachgewiesen werden konnten, meint doch Lubarsch,[3] dass es sich auch in diesem Falle um Tod durch Milzbrand gehandelt habe, — wohl weil in der Haut doch noch Bacillen gefunden seien (deren Deutung als Milzbrandbacillen man übrigens, weil sie eben kein typisches Aussehen boten, bei dem negativen Ausfall der Culturversuche noch bestreiten kann). Weil ich schrieb: „In Leber und Niere sind keine deutlichen Bacillen

---

[1] Lubarsch erwähnt in Versuch 1 und 3 (*Zeitschr. f. klin. Medicin.* Bd. XIX. S. 240) zwei Fälle, in denen Tauben erst 13 bezw. 15 Tage nach einer Milzbrandimpfung starben. In Deckglaspräparaten wurden keine Bacillen gefunden. Dagegen giebt Lubarsch an, sehr stark degenerirte Bacillen und auch erst nach Untersuchung vieler Schnitte in Milz und Leber und zwar meist in Zellen liegend angetroffen zu haben. Leider fehlt die Untersuchung über der Hautstelle und Organe durch das Culturverfahren; zum mindesten finde ich keine Angabe darüber. Auch fehlt gänzlich die Angabe über den makroskopischen Befund an der Impfstelle. Es muss daher die Frage offen bleiben, ob es sich hier um Tod durch Milzbrandinfection oder Tod nach Ueberstehen bezw. Abheilung der Milzbrandinfection durch Intoxication und vielleicht Inanition gehandelt hat. Dann wären diese beiden Versuche vielleicht in eine Linie zu stellen mit dem von mir weiter unten erwähnten Versuch 13 (Ziegler's *Beiträge.* Bd. VII. S. 59) meiner früheren Versuche. Siehe weiter unten!

[2] Ziegler's *Beiträge zur patholog. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie.* Bd. VII. S. 59.

[3] *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XIX. S. 239.

oder Bacillenreste nachweisbar", meint er: aber doch wenigstens undeutliche Bacillen. Ich wollte mit diesen Worten nur bemerken, dass nichts, weder in Leber noch Niere, vorhanden war, woraufhin man Milzbrandbacillen mit einiger Sicherheit hätte diagnosticiren können. Er spricht die Ansicht aus, dass wenn man sehr viel grössere Organstücke in den Platten verarbeitet hätte, es vielleicht doch noch gelungen wäre Milzbrand nachzuweisen. Ich will ihm einmal für die Haut diese Möglichkeit wenigstens zugeben; allein wenn es nun wirklich geglückt wäre, einige Anthraxcolonieen (und es hätte sich dabei doch wohl nur um einzelne Exemplare handeln können) zu erhalten, wäre man dadurch berechtigt, daraufhin Tod an Milzbrand zu diagnosticiren?[1]

Raum[2] fand Hefepilze, die sonst im Organismus schnell vernichtet werden, in abgesackten Stellen im Unterhautzellgewebe des Kaninchenohres nach 2 bis 3 Wochen noch lebensfähig. Wenn in diesem Falle spontaner Tod des Kaninchens aus einer anderen nicht nachweisbaren Ursache erfolgt wäre, hätte dann Lubarsch Tod als durch Hefeinfection bedingt diagnosticiren wollen? Wann sollen wir denn aber „Tod an Milzbrand" annehmen? Im Allgemeinen ist man gewöhnt in Cadavern von Milzbrandthieren zahlreiche Milzbrandbacillen in den Geweben und namentlich auch im Blut anzutreffen. Letzteres Kriterium lässt uns aber bei Tauben im Stich, da, wie wir weiter sehen werden, Milzbrandbacillen im Blute bei Tauben mitunter vermisst wurden. Der Uebergang der Milzbrandbacillen ins Blut erfolgt ja, wie bekannt und wie Frank und Lubarsch selbst[3] erst neuerdings wieder nachgewiesen haben, erst relativ spät sub finem vitae und kann, wie es scheint, bei Tauben vollkommen ausbleiben. Auch in den innern Organen ist von Milzbrand bei den Tauben oft nicht viel zu sehen. Eine locale Milzbrandaffection, also ein entsprechend grosses Oedem oder eine äquivalente Wucherung im Muskel u. s. w., mit genügend zahlreich nachweisbaren Bacillen, werden wir aber doch zum mindesten fordern müssen, um einen Tod an Milzbrand nach subcutaner oder intramusculärer Impfung diagnosticiren zu dürfen, wenn wir schon von der Forderung des Nachweises einer erheblichen Wucherung auch in den inneren Organen und im Blute dabei ganz abstrahiren wollen. Ich glaube, dass nach dem Gesagten Lubarsch's Einwände abzuweisen sind. Etwas anderes ist es mit der Frage, ob nicht etwa doch der Tod bei dieser Taube und den Tauben von Canalis und Morpurgo indirect in Folge der Impfung mit

---

[1] Vergl. Sacchi's Versuch 1. A. a. O. S. 8 u. 9.

[2] *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. X. Hft. 1. S. 44.

[3] *Ebenda.* 1891. Bd. XI. Hft. 2. S. 259.

Anthrax, durch eine Art chronischer Intoxication bedingt sein könnte. Wir kennen jetzt schon verschiedene Beispiele, dass durch Injection todter Bacterienculturen ein Tod der Thiere unter den Erscheinungen des mehr oder weniger ausgesprochenen Marasmus durch eine mehr oder minder chronische Intoxication mit den injicirten Substanzen in kürzerer oder längerer Zeit erfolgen kann. Bouchard hat nachgewiesen, dass gleichzeitige intravenöse Injection sterilisirter Milzbrandculturen die subcutane Infection begünstigt und mitunter sogar erst ermöglicht. Nach Arloing[1] kann man mit dem keimfreien Filtrat von Bouilloncultaren des Bacillus Anthraxis bei jungen Lämmern schwere Vergiftungserscheinungen ja sogar den Tod hervorrufen, während Hammel wenig davon alterirt werden. Das doppelte der für ein junges Lamm tödtlichen Dosis ruft nach ihm bei Hunden nach intravenöser Injection schwere Störungen des Herzens und der Respiration hervor. Kaninchen sind viel weniger empfindlich, da sie fast das achtfache der für ein Lamm wirksam gefundenen Dosis brauchen, um die gleichen Krankheitssymptome zu zeigen. Durch noch grössere Dosen könne man auch Kaninchen bei intravenöser Injection tödten. Es wäre nun immerhin noch zu versuchen, ob todte Milzbrandbacillen, gekochte und filtrirte Culturen u. s. w. auch für Tauben toxisch sind.

Was nun den pathologisch-anatomischen Befund der an Milzbrand bei subcutaner oder intramusculärer Infection verendeten Tauben anlangt, so beschreibt Oemler[2] bei Gänsen (auf deren Sectionsbefund er sich bei Beschreibung seiner Taubenversuche, als auch auf diese genau passend, beruft) Ausfluss von blutiger Flüssigkeit aus Nasenöffnung und Cloake bei starker Cyanose. Ich kann mich jedoch nicht besinnen, den beschriebenen blutigen Ausfluss bei meinen an Milzbrand eingegangenen Tauben bemerkt zu haben. Das Hauptinteresse jedoch gebührt zunächst der Localaffection. Bei der Besichtigung des Cadavers (ich beziehe mich hierbei nur auf den Befund bei Impfung neben dem Sternum) fällt sofort die mehr oder weniger hochgradige, schon bei Schilderung des Krankheitsverlaufs hervorgehobene starke Schwellung der geimpften Brustseite auf, welche auf die andere Brustseite, den Unterleib und die Schenkel mehr oder weniger weit übergreifen kann. Die Haut ist dabei prall gespannt, derb elastisch, nicht eigentlich teigig anzufühlen. In schweren Fällen zeigt die Haut in weitem Umkreis eine dunkle bis schwarzblaue bis schwärzlich durchschimmernde Verfärbung. Die Federn sind gelockert

---

[1] *Archiv de Médicin expérim. et d'anatom.-pathol.* 1890. p. 43.

[2] *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* 1877. Bd. III. S. 258.

und lassen sich leicht ausziehen. Wie sich beim Einschneiden erweist, ist die Anschwellung der Brust zunächst durch ein mehr oder weniger hochgradiges gelblich klares, in schweren Fällen sanguinolent gefärbtes (himbeergeleeartiges) zitterndes schleimiges Oedem bedingt, aus dem sich beim Darüberstreichen eine ziemlich klare gelbliche bis blutig gefärbte seröse, häufig etwas schleimige, daher leicht fadenziehende Flüssigkeit abstreichen lässt. Dasselbe ist naturgemäss hochgradiger nach rein subcutaner Infection als nach intramusculärer Impfung, bei welcher es scheinbar ganz fehlen kann. In letzterem Falle ist dafür der Brustmuskel ödematös durchtränkt und in toto durch interstitielle Milzbrandbacillenwucherung mit Oedembildung stark geschwollen. Das Milzbrandödem pflegt ferner um so hochgradiger zu sein, je länger der Process dauerte. Es ist im Allgemeinen bei Tauben viel stärker ausgesprochen als bei Kaninchen und Meerschweinchen, vielleicht, weil die Tauben der Infection meist später zu erliegen pflegen, sodass das Oedem also weiter um sich greifen kann. Eine ganz colossale Entwickelung pflegt dasselbe in den Schenkelfalten zu erreichen (3^{cm} und darüber Dicke), wenn der Process auf diese übergegriffen. Dieselben waren dann dick angeschwollen und strotzend mit einer klaren gelblichen Gallerte von gelblicher oder gelbröthlicher bis himbeerfarbiger Farbe erfüllt, aus der klare gelbliche bis röthliche Tropfen aussickern. Mitunter greift es sogar über den Bauch hinweg auf die Schenkelfalten der anderen Seite über. Der unter dem Oedem liegende Brustmuskel ist je nach der Impfung und dem Umsichgreifen des Processes intact oder mehr oder weniger hochgradig afficirt. Bei intramusculärer Impfung war er meist total ödematös durchtränkt; die Muskeln sind, wie schon Oemler[1] hervorhebt, auffallend dunkel, zum Theil braun gefärbt und sehen häufig „wie gekocht“ aus. Bei den höchsten Graden der Muskelaffection, die mir zu Gesicht kamen, fand ich den Brustmuskel auf der Schnittfläche schwarzroth und scheckig durchsetzt mit gelblich speckigen Herden, dabei feuchtglänzend und mehr oder weniger Flüssigkeit beim Abstreichen austreten lassend. Diese Bilder sah ich besonders nach directer Impfung in den Muskel, wenn der Process längere Zeit gedauert hatte. Die inneren Organe zeigen meist Schwellung und Hyperämie. Die Leber fand ich entweder deutlich vergrössert, hyperämisch rothfleckig bis schwärzlichroth, aber auch bei länger dauernden Fällen graubräunlich und dann hart. Die Milz war meist vergrössert, von grau-rother bis blaurother Farbe und sah ich sie besonders wenn der Process lange dauert, selbst über die Grösse einer Bohne hinausgehen. An Lungen

---

[1] *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* 1877. Bd. III. S. 258.

und Nieren war ausser Hyperämie gewöhnlich nichts besonderes zu sehen. Häufig scheint eine leichte hämorrhagische Schwellung der Respirations- und Darmschleimhaut, der Darm, speciell der Dünndarm, war oft stark diffus oder fleckig geröthet. Das Blut zeigte sich meist sehr dunkel, fast schwarz, theerartig, im rechten Ventrikel und grösseren Venen schwach coagulirt, halbflüssig. Häufiger fanden sich auch kleinere Hämorrhagieen im subserösen Gewebe. Oemler beschreibt auch hämorrhagische Ergüsse in die Körpercavitäten, speciell auch ins Pericard, doch kann ich mich nicht entsinnen, solche gesehen zu haben.

Was nun den mikroskopischen pathologisch-anatomischen und bacteriellen Befund bei an Milzbrand zu Grunde gegangenen Tauben betrifft, so findet sich zunächst entsprechend dem makroskopischen Befund ein mehr oder weniger deutlich ausgesprochenes Milzbrandödem im subcutanen Zellgewebe. Auf Deckglaspräparaten sieht man meist sehr zahlreiche Milzbrandbacillen mitunter in einer körnigen fibrinösen Masse. Die Bacillen lagen fast sämmtlich frei. Nur ganz ausnahmsweise fand sich eine Zelle mit Bacillen. Diese selbst zeigten mitunter vielfache Degenerationserscheinungen und Involutionsformen. Die Bindegewebsfasern waren meist stark geschwollen und wohl, wie das Lewin[1] für Milzbrand bei Ratten ausführlich beschreibt, hydropisch entartet, die einzelnen Fäserchen schwer oder gar nicht wegen der Verquellung zu unterscheiden, dabei zeigten sich die Faserbündel durch Erfüllung mit der Oedemflüssigkeit auseinandergedrängt, die Spalten zwischen den Faserbündeln daher als grosse Lücken markirt. Mitunter fand sich in länger dauernden Fällen eine mehr oder weniger hochgradige Infiltration mit Leukocyten, wie das auch von Lewin bemerkt wurde, ohne dass es jedoch je zu wirklicher Eiterung kommt. Die Epidermis war im Allgemeinen wenig afficirt, doch mitunter etwas verdickt und infiltrirt. Der Muskel unterhalb des Oedems war je nach Art der Impfung und Schwere der localen Erscheinungen verschieden afficirt. Bei rein subcutaner Impfung kann er fast intact sein. Bei intramusculärer Impfung zeigte er dagegen hochgradige Alterationserscheinungen. An den Muskelfasern war dann segmentirter scholliger Zerfall mit Degeneration unter Kernschwund zu bemerken. Es können sich auch mehr oder weniger umfangreiche grössere Nekrosen ausbilden. Bei längerer Dauer des Processes können dann wohl auch wieder Regenerationserscheinungen im Muskel auftreten. Ferner fand sich nicht selten eine Leukocyteninfiltration mässigen Grades zwischen den Muskelbalken. Bemerkenswerth ist die mitunter sehr hochgradige strotzende Erfüllung der erweiterten Gefässe mit rothen Blutkörperchen, welche sich

[1] *Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Tübingen.* Bd. I. Hft. 1. S. 49—50.

namentlich in den Hautgefässen, aber auch in den Gefässen des Muskels bemerklich macht. Sie kann einen ganz ausserordentlichen Grad erreichen. Dann finden sich im Anschluss an die ectatischen Gefässe mehr oder weniger umfangreiche Blutungen im Unterhautzellgewebe oder zwischen den Muskelbälkchen. Die Hauptwucherung der Milzbrandbacillen fand sich da, wo das Oedem am hochgradigsten war, im subcutanen Zellgewebe. Bei intramuskulärer Impfung ist aber der Hauptsitz der Wucherung im Muskel. Hier zog sich mitunter eine dichte Lage von Milzbrandbacillen dicht unter der Muskelfascie hin und schickte dicke Ausläufer in die Tiefe des Muskels, welche die Muskelbalken netzförmig umspannen. Diese Wucherung kann so hochgradig sein, dass bei Gram-Weigert'scher Färbung schon bei Betrachtung der Schnitte mit blossem Auge der Muskel ein schwärzliches Netzwerk zeigt. Man muss nicht glauben, dass nun die Wucherung der Milzbrandbacillen an der Infectionsstelle überall so ganz gleichmässig und gleichartig sei. Im Gegentheil! Bei der Taube, die, obwohl sie, wie wir sehen, unter Umständen nicht zu schwer milzbrandig gemacht werden kann, zeigt sich doch in dem protrahirteren Verlauf der Erkrankung und auch im pathologisch-anatomischen und mikroskopischen Befund immerhin noch eine etwas geringere Empfänglichkeit für die Milzbrandinfection gegenüber leicht empfänglichen Thieren wie Meerschweinchen und Mäusen. Wir finden bei der Taube daher mitunter analoge Processe, wie sie schon Koch[1] bei einer Milzbrandpustel des Menschen ausführlich beschrieb. Namentlich bei längerem Verlauf des einzelnen Falles sehen wir daher an einzelnen Stellen noch ausgeprägtes schönes Milzbrandödem mit wohlerhaltenen wuchernden Milzbrandbacillen. An anderen Stellen ist die Milzbrandbacillenwucherung aber scheinbar in sich selbst erloschen. Wir bemerken eine körnige Masse, in der mitunter ein sehr reichliches Fadenwerk von mattgefärbten Fäden, in denen mitunter noch einzelne besser erhaltene Milzbrandbacillen stecken, die einzigen Ueberreste der ehemaligen Milzbrandwucherung darstellt. Daneben finden sich alle möglichen Uebergänge zu normalen Milzbrandbacillen und oft auch ein Uebergang dieses sich rückbildenden absterbenden Oedems in das weiter wuchernde normale Milzbrandödem. Die Wucherung der Milzbrandbacillen findet meist in geschlossenen Schichten statt, indem die Ausbreitung des Milzbrandödems gemäss den Lage- und Ausbreitungsverhältnissen des präformirten Bindegewebes folgt: also im subcutanen Bindegewebe; ferner dicht unter der Muskelfascie und von dieser ausgehend in dem Maschenwerk des intramusculären Bindegewebes. Viel seltener ist eine mehr herd- oder nestförmige Ansied-

---

[1] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. I. S. 42 ff.

lung von Milzbrandbacillen, sei es im subcutanen Bindegewebe, sei es im Muskel und zwar innerhalb nekrotischer Partieen. Ich fand sie mehr bei längerer Dauer des Krankheitsprocesses. Sie kommt vielleicht dadurch zu Stande, dass diese inselförmigen Ansiedlungen von Milzbrandbacillen die einzigen noch in Wucherung begriffenen Reste einer grossen, jetzt zum grössten Theil zum Absterben gekommenen, Milzbrandbacillenwucherung sind. In der That findet man an anderen Stellen solcher Präparate mitunter besonders häufig und deutlich Bilder von degenerirenden Milzbrandbacillen.[1] Bemerken will ich noch, dass diese spontane Degeneration sehr häufig ohne jegliche Betheiligung von Zellen (sei es in Gestalt einer Leukocyteninfiltration des Gewebes oder eines Leukocytenwalles u. s. w.) erfolgt. Es fehlt in Folge dessen auch an solchen Stellen meist durchaus an Phagocyten, obwohl mitunter einige bis zahlreiche beobachtet werden können. Schon Koch[1] beschrieb von einem Milzbrandcarbunkel vom Menschen partiellen Untergang der Milzbrandbacillen neben fortschreitender Wucherung in anderen Theilen desselben Knotens. Weigert machte ferner darauf aufmerksam, dass man auch im Körper empfänglicher Thiere, wie Kaninchen, gar nicht oder nur sehr schwer färbbare Milzbrandbacillen auffinden könne, was auch Lubarsch[2] für Meerschweinchen und Tauben, die 36 Stunden nach der Impfung gestorben waren, hervorhebt. Er betont, was ich nur bestätigen kann, dass die Milzbrandbacillen in solchen Fällen weder nach Gram, noch mit Bismarkbraun oder Methylenblau gut färbbar waren. Dass dies Phänomen etwa durch mangelhafte Härtung zu Stande gekommen sei, meint er ausschliessen zu dürfen, da immer neben solchen schlecht oder gar nicht färbbaren Bacillen ausgezeichnet gefärbte nachzuweisen waren. Ich schliesse mich ihm hierin durchaus an, kann ihm aber nach meinen Befunden für Tauben nicht beistimmen, dass die schlecht oder gar nicht färbbaren Bacillen fast immer in grösseren oder kleineren Gefässen lagen, umschlossen von grossen Massen rother Blutkörperchen. Die Gefässe fand ich nämlich selbst bei hochgradiger Erfüllung mit rothen Blutkörperchen fast durchgehends frei von Bacillen. Dagegen sah ich mitunter die ectatischen Gefässe und daraus ausgetretene Ansammlungen von rothen Blutkörperchen hauptsächlich in der nächsten Umgebung von theils kräftig wuchernden, theils schon degenerirenden Milzbrandherden, sodass es hier mitunter den Anschein hatte, als ob die Erweiterung dieser Gefässe (namentlich Capillaren und kleine Venen) und strotzende Erfüllung mit rothen Blutkörperchen, sowie sich daran anschliessenden Hämorrhagien durch eine Schädigung der Ge-

[1] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. I. S. 42ff.
[2] *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XIX. S. 221.

fässwände von Seiten der nächsten Milzbrandwucherung zu Stande gekommen sei. Einige Male konnte ich beobachten, dass die Milzbrandbacillen aus den Herden direct in die Blutungen und Gefässe hineinwucherten. Auch den umgekehrten Fall habe ich gesehen, dass das Gewebe fast gänzlich frei war von Milzbrandbacillen, während diese in den Gefässen lagen und aus den Gefässen in das umgebende Gewebe herauswucherten. In diesem Falle handelte es sich also wohl um eine Ausbreitung des Processes auf dem Blutwege. In solchen Fällen von mehr chronisch verlaufendem Anthrax bei Tauben sah ich einige Male an den herdartigen Wucherungen fast entsprechendes Wachsthum der Milzbrandbacillen, wie in Colonieen, mit eigenthümlicher, regelmässiger, schlingenartiger Anordnung kräftig geformter und gut gefärbter Fäden. Im Allgemeinen waren hier die noch gut gefärbten Milzbrandbacillen alle, wie etwas verkrüppelt, verkrümmt und verzerrt, mitunter mit Andeutung spirillenartiger Bildung, häufig eingelagert in eine eigenthümliche fibrinöse Substanz in der ausser den Bacterien und ihren Resten keine Gewebselemente, namentlich keine Kerne, zu unterscheiden waren.[1]

Was das Blut der an Milzbrand eingegangenen Tauben anlangt, so ist dasselbe, wie schon oben erwähnt, meist theerartig und klumpig geronnen. Beim Ausstrich erhält man häufig keine reinen Präparate, sondern einen verschwommenen, sich mitfärbenden Untergrund, weil die rothen Blutkörperchen vielfach zerfallen sind; theilweise sind sie aber noch sehr gut erhalten. Milzbrandbacillen im Blut können vollkommen fehlen. Daraus erklärt sich, dass Oemler[2] frisches Cadaverblut von milzbrandig gewordenen Tauben nicht infectiös fand und es vergeblich auf 26 Kaninchen, 4 Hühner, 5 Sperlinge, 4 Pferde, 4 Schafe, 4 Ziegen, 4 Gänse, 4 Enten, 4 Truthühner, 4 Kanarienvögel, 3 Katzen, 3 Raben, 3 Elstern, 3 Goldammern und 2 Hasen verimpfte. Zwar untersuchte Oemler das Blut nur an ungefärbten Präparaten, in denen der Nachweis von Bacillen naturgemäss viel schwieriger ist, und sind auch die von ihm zum Impfen gewählten Versuchsthiere zum Theil sehr wenig empfänglich für Milzbrand, sodass der Beweis, dass im Blute wirklich keine Bacillen vorhanden gewesen sind, von ihm jedenfalls noch nicht sicher erbracht ist. Aber auch andere Beobachter, Kitt, Lubarsch, haben im Taubenblut an gefärbten Deckglaspräparaten Milzbrandbacillen vermisst. Bei meinen neueren Versuchen habe ich leider versäumt, auf das Vorkommen von Milzbrandbacillen im Blute milzbrandig gewordener Tauben zu achten.

---

[1] Vergl. Koch, a. a. O. S. 42—43.

[2] *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* 1877. Bd. III. S. 276.

Auch auf Schnittpräparaten hat sowohl Lubarsch als ich Milzbrandbacillen in den in strotzend mit Blut gefüllten Gefässen häufiger gänzlich vermisst. Sie lagen dann auch nicht einmal in Gerinnseln in den Gefässen; für die Annahme Fodor's,[1] dass vielleicht auf Einschluss in solche Gerinnsel die geringe Zahl von im Blute nachweisbaren Bacillen zurückzuführen sei, konnte also für Tauben kein Anhaltspunkt gewonnen werden.

Andererseits können auch im Blute milzbrandiger Tauben Milzbrandbacillen vorkommen, wie sowohl mehrfach durch gelungene Uebertragungsversuche mit Blut (Metschnikoff empfahl, wie oben erwähnt, die Uebertragung mit dem Blut milzbrandiger Tauben sogar als ein sicheres und bequemes Mittel, um ein stärkeres Passagevirus zu erhalten), als auch durch mikroskopische Untersuchung von gefärbten Deckglaspräparaten nachgewiesen wurde. Die Zahl der Bacillen im Blute kann sogar recht bedeutend sein. Sie liegen entweder einzeln, können aber auch kürzere Kettchen bilden und sind dann meist sehr gut gefärbt. Es muss also wohl auch hinsichtlich des Vorkommens der Bacillen im Blute auf individuelle Verschiedenheiten ankommen, über deren Natur uns noch nichts Genaueres bekannt ist. Vielleicht übt das Alter der Thiere und die Schnelligkeit im Verlauf der Infection einen gewissen Einfluss darauf aus, in dem Sinne, dass hauptsächlich bei jungen Thieren und bei ganz acut verlaufenden schnell tödtlichen Fällen die Bacillen in's Blut übergehen. Ich möchte hierbei an die Ausführungen von Walther, Kruse und Pansini[2] über das Zustandekommen der Septicämie erinnern. In's Blut eingebrachte Bacterien verschwinden nach Wyssokowicz u. A. schnellstens aus dem circulirenden Blute, indem sie mechanisch in den wie ein Filter wirkenden Organen festgehalten werden (bezw. möchte ich hinzufügen, im circulirenden Blute zum Theil sofort vernichtet werden). Das Bild der Septicämie entstände aber immer dann, wenn der Abgang der aus dem Blute ausgeschiedenen (bezw. vernichteten) Bacterien, durch immer neuen Zugang von Bacterien aus den total durchwachsenen Organen ersetzt werde. Die genannten Autoren vergleichen diesen Vorgang mit dem als „Durchwachsenwerden des Filter's“ bezeichneten Processe bei der Wasserfiltration.

Was nun den Befund von Milzbrandbacillen in den Organen milzbrandig gewordener Tauben anlangt, so giebt Oemler[3] an, Bacillen überhaupt nur in den serös-hämorrhagischen Infiltraten am Impforte gefunden

---

[1] Citirt nach *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1887. Nr. 34. S. 746.

[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. XI. Hft. 3. S. 338.

[3] *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* 1877. Bd. III. S. 276.

zu haben, nicht in den inneren Organen. Zu dieser Angabe ist dasselbe, wie oben bei der Besprechung des Bacillenbefundes im Blute zu bemerken. Oemler untersuchte eben nur ungefärbte Präparate und vor allem hatte er auch keine gefärbten Schnittpräparate zur Beurtheilung heranziehen können. Auch Kitt[1] bemerkt aber ausdrücklich ein Fehlen der Milzbrandbacillen in den inneren Organen an Milzbrand gestorbener Tauben. Lubarsch[2] hebt mit Recht hervor, dass man von den inneren Organen an Milzbrand eingegangener, für diese Infection aber wenig empfänglicher Thiere, oft viele Schnitte durchmustern muss, um einige Milzbrandbacillen anzutreffen. Der Bacillengehalt ist eben wohl öfters recht gering. Auch bei meinen neuen Taubenversuchen entsprach der Gehalt der inneren Organe an Bacillen meist durchaus nicht meinen Erwartungen.

In der Leber fand ich mitunter nur nach vielem Suchen einige Bacillen, hier und da theils einzeln, theils in parallelen Zügen in Capillaren, mitunter auch vereinzelte in grösseren Gefässen. Bemerkenswerth ist es, dass je länger der Krankheitsprocess gedauert hatte, um so reichlicher sich auch die Bacillen fanden, sodass sie z. B. bei Taube 184 und Taube 462 sehr reichlich waren. Hier fanden sie sich denn auch zu längeren verkrümmten Fäden ausgewachsen. Mitunter traten sie dann auch in mehr herdartigen Ansiedelungen auf. Die Bacillen fanden sich oft in den nach der Oberfläche der Leber zu gelegenen Schichten reichlicher als nach dem Centrum des Organs zu. Die meisten zeigten sich wohlerhalten und frei, doch kamen auch frei degenerirte und auch in Zellen eingeschlossene Trümmer zur Beobachtung. Bei letzteren war es aber oft schwer, über die Lagerung, ob in, ob ausserhalb der Zelle, in's Reine zu kommen. Zu erwähnen ist ferner die oft recht hochgradige, strotzende Füllung der Gefässe mit rothen Blutkörperchen. Die Leberzellen zeigten häufig schlechte Kernfärbung, sodass sich eigentlich nur noch das Centrum des Acinus gut färbte. Leider ist es unterlassen worden, die Organe frisch auf Bestehen von Verfettung zu untersuchen. Häufig fanden sich Zellen mit eingeschlossenem goldgelben bis bräunlichen Blutpigment.

In der Milz fand ich die Bacillen im Allgemeinen nicht sehr zahlreich. Auch hier wie bei der Leber fanden sich bei den Tauben, bei welchen der Krankheitsprocess länger gedauert hatte, die Bacillen sehr viel reichlicher. Meist lagen sie einzeln. Es fanden sich aber auch nicht selten Anhäufungen von Milzbrandbacillen und zwar meist in den in Form regellos sternartig angeordneten Haufen. In diesen bildeten die Milzbrandbacillen oft längere, verkrümmte, gewundene Fäden, welche unter-

[1] *Jahresbericht der Königl. Central-Thierarzneischule in München.* 1884—1885. S. 93 u. 97.

[2] *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XIX. S. 289.

einander verflochten waren. Die Bacillen waren meist wohl erhalten, doch kamen auch degenerirte häufiger vor, letztere grossentheils frei, theilweise wohl auch in Zellen. Bei den Fällen mit längerem Verlauf fanden sich die Bacillen auch in Blutgefässen. Ausserdem ist zu notiren eine Vergrösserung der Follikel. Oft fanden sich, mitunter sogar sehr reichlich, Zellen mit eingeschlossenen Schollen von goldgelbem bis bräunlichem Blutpigment als Zeichen eines vorangegangenen reichlichen Unterganges von rothen Blutkörperchen.

In der Niere waren die Bacillen meist spärlich, nur in den lange dauernden Fällen reichlich. In letzteren fanden sich auch lang ausgewachsene, aber verkrümmte, oft wie spirillenartige Fäden, so in den Capillaren der Glomeruli. Die Bacillen lagen meist einzeln, nur in den lange dauernden Fällen reichlicher vereint, bei diesen wohl auch verzweigte Herde bildend. Die Bacillen waren hier meist gut gefärbt und wohl erhalten, doch fanden sich auch, vorzüglich bei den schneller verlaufenden Fällen, viele Degenerationsformen; nach der Kapsel zu, und namentlich in dieser, zeigten sich die Bacillen meist reichlicher. Auch die degenerirten lagen frei, meist in Capillaren und randständig in grösseren Gefässen und von diesen in Blutungen hineinwuchernd. Meist fand sich eine starke Füllung der Gefässe, mitunter auch Blutungen.

Was die Lungen anlangt, so scheinen diese im Gegensatz zu den anderen inneren Organen eine viel höhere Disposition für die Ansiedlung der Milzbrandbacillen zu besitzen. Wenigstens fand ich in ihnen die Bacillen sehr viel reichlicher. Auch in den Lungen bot sich, und zwar meist sehr ausgesprochen, das Bild einer starken Füllung aller Gefässe dar.[1] Im Anschluss daran fanden sich mitunter recht umfangreiche Blutaustritte in die Alveolarsepta und namentlich in die Alveolen. Die Milzbrandbacillen lagen theils in Capillaren und grösseren Gefässen (hier mehr randständig), theils in den Blutungen. Sie waren meist sehr wohl erhalten, doch fanden sich auch mitunter degenerirte, alle frei. Sehr häufig bildeten sie aber nicht gerade Stäbchen, sondern waren mehr oder weniger verkrümmt, auch fanden sich wohl nicht selten längere Fadenbildungen mit spirillenartigen Windungen. Sehr eigenthümlich zeigte sich ihre Lagerung. Sie lagen nämlich meist in Zügen zu zweien oder mehreren in parallel angeordneten Windungen, sodass dadurch eigenthümliche

[1] Ob es sich hier wie auch in den übrigen Organen um eine wirkliche Stase, wie Lubarsch anzunehmen scheint, oder bloss um eine hochgradige Stagnation handelt, wage ich nicht zu entscheiden. Auf die starke Erfüllung der Lungencapillaren mit Milzbrandbacillen bei den geimpften Versuchsthieren hat zuerst Weigert (dann unabhängig Toussaint u. A.) aufmerksam gemacht. Vgl. Virchow's *Archiv*. 1881. Bd. LXXXIV. S 299.

Schnörkel und hieroglyphenartige Figuren entstanden. Seltener lagerten sich diese wieder zu medusenhauptartigen Formationen zusammen. Die Bronchial- und Alveolarlumina waren dabei frei. Ich kann sonach die Beobachtungen Lubarsch's[1] über die Milzbrandbacillen in Taubenlungen, welcher diese Erscheinungen bereits beschreibt und abbildet (Fig. 19)[2] nur bestätigen.

Ich komme nun zur Besprechung der Erscheinungen, die bei Tauben auftreten, welche die Milzbrandimpfung überstehen. Bei diesen pflegt sich, ähnlich wie bei den empfänglichen Tauben, ebenfalls zunächst eine mehr oder weniger hochgradige Anschwellung der Impfstelle zu entwickeln. Diese ist oft wie glasig, prall gespannt und fühlt sich heiss an. In den allerleichtesten Fällen ist sie kaum nachweisbar, und es kann davon, selbst nach subcutaner Injection ganz colossaler Dosen am nächsten Tage nach der Impfung wenig mehr an der Impfstelle zu sehen sein. Die Impfstelle verhält sich dann eigentlich genau so, wie nach Einbringung oder Injection einer entsprechenden Menge nichtinfectiöser Substanzen. In anderen Fällen dagegen bleibt die ödematöse Schwellung der Impfstelle etwas länger bestehen, nimmt wohl auch noch einen bis zwei Tage zu, um dann allmählich wieder zurückzugehen, doch so, dass der Process in 3—4 Tagen zu Ende ist. In ganz schweren Fällen, bei denen sich, wie schon Metschnikoff[3] beschreibt, der Process über acht Tage und länger hinausziehen kann, bildet sich zuerst ein hochgradiges Oedem heraus, ganz ähnlich wie bei empfänglichen Thieren, das dann aber derb infiltrirt wird. Es können sich sogar, wie ebenfalls Metschnikoff schon erwähnt, Nekrosen[4] in der Haut und im Muskel bilden, welche sehr langsam durch Sequestrirung unter Bildung einer Art Schorf und unter Hinterlassung von Hautnarben und muldenförmigen Defecten im Muskel ausheilen, wie ich es auch in einigen Fällen zu beobachten Gelegenheit hatte. Unter

---

[1] *Zeitschrift für klinische Medicin*. Bd. XIX. S. 242. — Vergl. auch die Beobachtung Sawtschenko's, „Ueber das Verhalten der Milzbrandbacillen in der Lunge einer Ratte". *Centralblatt für Bacteriologie*. 1891. Bd. IX. Nr. 16. S. 531.

[2] A. a. O. Bd. XVIII.

[3] *Annales de l'Institut Pasteur*. 1890. p. 71. — 1890. Bd. II. p. 444.

[4] Ich erinnere hier an die Worte Baumgarten's (*Lehrbuch der pathologischen Mykologie*, Bd. II, S. 445): „Dass sich, wie wir später sehen werden, beim experimentellen Milzbrand — aseptische Uebertragung zuverlässiger Reinculturen vorausgesetzt — eine nekrotisirende Wirkung der Milzbrandbacillen nicht bemerkbar macht, schliesst die Nekrotisirungsfähigkeit der letzteren noch nicht völlig aus, da der sehr rapide Verlauf des künstlich erzeugten Milzbrandes die Deutung offen lässt, dass jener Eigenschaft gar nicht die Zeit, sich zu bethätigen, gelassen wurde". Wie wir sehen, hat durch Metschnikoff's und meine Beobachtungen bei Tauben mit protrahirtem Verlauf einer schliesslich heilenden Milzbrandinfection diese Vermuthung Baumgarten's ihre Bestätigung erhalten.

dem Schorf fand ich eine geringe Menge schmieriger gelblicher, etwas viscider, eiterähnlicher Masse (mit spärlichen wohlerhaltenen polynucleären Eiterkörperchen), welche sich als steril erwies; es handelte sich also wohl nicht um Complicationen durch Mischinfection. Es ist auch die Annahme einer solchen nicht nothwendig zur Erklärung der eiterartigen Masse, da, wie wir durch die Versuche von Wyssokowicz u. A. wissen, dass man durch Injection sterilisirter Milzbrandculturen, bei Kaninchen wenigstens, wirkliche Eiterung erzeugen kann. Was das schliessliche kosmetische Resultat an der Impfstelle nach Ablauf des localen Processes anlangt, so ist dasselbe sehr verschieden. In einigen Fällen ist die Impfstelle von der normalen Haut gar nicht mehr zu unterscheiden, während sie in anderen Fällen mehr oder weniger hochgradige Veränderungen: Verdickung und gelbe Verfärbung der runzligen Haut, Narben, Knötchen, muldenförmige Einziehungen u. s. w. aufweist. Fassen wir das Gesagte zusammen, so ergiebt sich, dass in den leichtesten Fällen die Impfung wohl überhaupt nicht angegangen ist, und damit wohl auch keine Vermehrung der Bacillen stattgefunden hat (absolute Immunität, Koch-Lubarsch), während sich in anderen Fällen eine mehr oder weniger schwere, aber nicht tödtliche, sondern zur Genesung führende locale abortive Milzbrandaffection (eine Art chronischer Milzbrand) entwickelt hat (relative Immunität). In letzteren Fällen haben wir es also zunächst mit den Symptomen und Veränderungen wie bei einer sich entwickelnden Milzbrandaffection bei empfänglichen Thieren zu thun, die aber auf einer gewissen Stufe stehen bleibt, um dann unter den Symptomen und Veränderungen des regressiven Processes durch Resorption, zellige Infiltration mit den consecutiven Veränderungen sich wieder zurückzubilden. Den localen entsprechen auch die allgemeinen Erscheinungen. Die geimpften Tauben sind zunächst überhaupt kaum oder anfänglich schwer krank unter den Symptomen, welche die milzbrandig werdenden Tauben zeigen. Nach Sawtschenko[1] sank die Temperatur solcher Tauben auch nur unbedeutend, um $^1/_2$—1° C. Bei Nachlass der localen Erscheinungen werden sie dann wieder munter, beginnen wieder zu fressen und erholen sich mehr oder weniger schnell. Einige scheinen dann noch nachträglich durch eine Art von Marasmus in Folge Erschöpfung oder vielleicht durch eine Art chronische Intoxication (vgl. oben) zu Grunde zu gehen. — Was den mikroskopischen Befund bei solchen Tauben, welche die Milzbrandaffection siegreich überstehen, anlangt, so kann es sehr wechselnd sein und entspricht im Allgemeinen dem Verhalten des makroskopischen Befundes und richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung, in welchem die Tauben getödtet

[1] *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. IX. Nr. 15. S. 495.

wurden und zur Untersuchung gelangten. Auf Deckglaspräparaten wurden demgemäss entweder nur spärliche, in anderen Fällen aber auch reichliche Milzbrandbacillen angetroffen. Dieselben waren vielfach verkrümmt und in allen möglichen Stadien der Degeneration begriffen. In anderen Fällen, wo der Process länger dauerte, waren daneben wohl auch viele typische Bacillen. In solchen Fällen lagen auch viele Bacillen, wie Metschnikoff und Sawtschenko ihrerseits angeben, innerhalb von Leukocyten, sodass sogar mitunter die ungeheure Mehrzahl der Bacillen im Innern von „Phagocyten“ gesehen wurde. An der Impfstelle fand sich entweder nur eine Leukocyteninfiltration oder bei länger dauernden Processen Oedem, welches bei Rückgang des Processes mehr oder weniger mit Rundzellen infiltrirt erscheint. Sawtschenko[1] hebt hervor, dass der Process ein local begrenzter war, vom gesunden Gewebe durch eine Schicht Leukocyten (hier finden sich namentlich die Phagocyten) abgeschieden, und dass sich in späteren Stadien, besonders nach Impfung in den Muskel „der gesammte Bacillenherd, d. h. Bacillen und Leukocyten, vom gesunden Gewebe durch eine Schicht typischer Riesenzellen abgeschieden“ zeigte. Ich gehe wohl nicht fehl, wenn ich die erwähnten Riesenzellen als „Muskelknospen“ auffasse und mit der beginnend reactiven Regeneration des Muskels in Zusammenhang bringe. Im Blute solcher Tauben habe ich selbst niemals Milzbrandbacillen gefunden, dagegen einzelne verkümmerte und zerbröckelte Exemplare bei meinen früheren Versuchen in Leber und Niere beobachtet. Wahrscheinlich handelte es sich dabei nur um durch die Art der Versuchsanordnung (Injection einer grösseren Menge Milzbrandsuspension) versprengte Exemplare. Sawtschenko[2] hat Bacillen in den inneren Organen stets vermisst. In der Leber beschreibt er „eine im Vergleich zur Norm mehr oder weniger scharf ausgeprägte Vergrösserung der Lymphfollikel, ein Zeugniss dafür, dass der Organismus des betreffenden Thieres auf den localen Process im Sinne einer Leukocytenproduction reagirt habe.“

Tauben, welche bereits einmal eine subcutane oder intramusculäre Milzbrandimpfung überstanden haben, pflegen, besonders wenn die erste Impfung eine schwere, aber nicht tödtliche Milzbranderkrankung zur Folge hatte, wie oben bereits erwähnt wurde, sich darnach sehr widerstandsfähig gegen Milzbrand zu zeigen. Bei subcutaner Impfung solcher vorgeimpfter Tauben fand ich ähnliche Veränderungen wie bei nicht vorgeimpften, aber von Natur refractären Tauben. Nur pflegt der ganze Process gewissermassen noch mehr abortiv zu verlaufen; die Einzelphasen erschienen meist kürzer, die Schwellung weniger ausgedehnt, die Spannung der Haut

---

[1] *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Nr. 15. S. 495.

[2] A. a. O.

geringer, diese ist daher nicht so prominent; die Rückkehr zur Norm erfolgt schneller, kurz die ganze Erkrankung — wenn man in manchen Fällen überhaupt noch von einer solchen reden kann — ist leichter, die Empfänglichkeit für das Virus zeigt sich also geringer. Auf die Schwere der Erkrankung dürfte natürlich die Menge und Art der Einbringung des verwendeten Impfmateriales, sowie dessen Virulenz von sehr wesentlichem Einfluss sein. Vgl. Nuttall:[1] „Nach meinen Versuchen ist wenigstens die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass auch der grössere oder geringere Gehalt der zur Injection verwandten Culturen an Involutionsformen auf die Stärke der localen Reaction von Einfluss ist; vielleicht ist auch die Menge der eingebrachten Bacillen nicht indifferent — alles Punkte, über die nur nach eingehenden Versuchen zuverlässige Angaben möglich sind.“ Auch schien mir bei Versuchen mit zweitägigen Culturen von homogenem Anthrax (bei denen also die Zahl der eingebrachten lebenden Bacillen geringer, die der absterbenden und abgestorbenen Bacillen dagegen grösser war als bei eintägigen Culturen) der ganze Process in allen seinen Phasen kürzer zu verlaufen als bei Impfung mit eintägigen Culturen.

Hand in Hand mit der makroskopisch wahrnehmbaren Veränderung der Impfstelle pflegte die Secretion einer mehr oder minder dünnflüssigen Lymphe[2] zu gehen. Dieselbe strömte entweder von selbst aus einer Hautwunde aus oder wurde nach vorsichtigem Anstechen der Impfstelle leicht erhalten. Zuerst war sie sehr dünnflüssig, klar, ganz schwach gelblich. Allmählich wurde sie jedoch trüb und immer trüber (durch Beimischung zelliger Elemente), dabei stärker gelblich bis gelbröthlich (Blutfarbstoff), bis eiterähnlich, allmählich dann wieder klarer. Mitunter hielt sie mehr oder weniger Blut beigemischt (wohl traumatisch durch Anstechen u. s. w. bedingt). Zuletzt konnte man bei Anstechen der Impfstelle fast nur noch reines Blut erhalten. Ihre Menge war sehr verschieden, zuerst gering, nahm dann zu; dann pflegte sie, nachdem sie eine Zeit lang trübe und dicker gewesen war, an Menge wieder abzunehmen und schliesslich ganz zu versiegen. Auf einen Punkt möchte ich noch hinweisen, das ist die Gerinnbarkeit der Lymphe. Dieselbe zeigte sich sehr verschieden. Zuerst fand ich sie meist sehr gut und schnell gerinnend, leicht kleine Krusten an den Stichöffnungen der Haut bildend. Dann kam ein Stadium, in dem die sehr reichliche Lymphe kaum gerann, oft profus nachsickerte oder nachströmte. Nachdem dieses Stadium einige Zeit gedauert, zeigte da-

[1] *Diese Zeitschrift.* 1888. Bd. IV. S. 369.

[2] Ich bezeichne der Kürze wegen die nach Anstechen der Impfstelle oder aus einer Hautwunde von selbst austretende Flüssigkeit (entzündliches Exsudat u. s. w.) hier und in der Folge kurzweg als Lymphe.

gegen die nunmehr trübe und eingedickte Lymphe ein erhöhtes Gerinnungsvermögen. Dasselbe nahm immer mehr zu und war schliesslich mitunter so stark ausgesprochen, dass die Lymphe, zumal wenn sie noch mit etwas Blut gemischt war, schon in der Capillare gerann. Dies war zu einem Zeitpunkt, in dem auch die Schwellung der Impfstelle und sonstige Localerscheinungen (zugleich Eintritt von negativem mikroskopischen und culturellen Befund von Milzbrandbacillen) nachzulassen begannen, und diese Coincidenz des Auftretens mit dem der genannten beiden Erscheinungen erschien mir so augenfällig, dass ich mich gewöhnte, das Wiederauftreten der schnellen Gerinnbarkeit der Lymphe geradezu als Kriterium für den Eintritt der Heilung aufzufassen.

Nachdem bei wiederholter Untersuchung von Lymphtropfen solcher zweimal geimpfter Tauben weder mikroskopisch noch durch das Culturverfahren Milzbrandbacillen nachgewiesen wurden, und auch die makroskopischen Erscheinungen an der Impfstelle und das Versiegen der austretenden Lymphe und Wiederauftreten der schnellen Gerinnbarkeit derselben auf ein vollkommenes Ueberstehen der Milzbrandimpfung hindeutete, wurden diese Tauben getödtet. Entsprechend den klinischen Beobachtungen boten dieselben auch keinen Milzbrandsectionsbefund. Die Injectionsstelle war meist blass, mitunter die Haut etwas verdickt, derb, wohl auch mit einigen eingetrockneten Borken bedeckt. Im Unterhautzellgewebe fand sich kein Milzbrandödem, sondern fast in allen Fällen, mehr oder weniger ausgesprochen, eine gelbliche schmierige Masse, welche mich im Aussehen am meisten an atrophisches Fettgewebe erinnerte. Der Brustmuskel darunter schien meist ganz normal. Ausserdem fanden sich an der Haut auf der anderen Brustseite in einigen Fällen noch Residuen der alten Impfung. Die Leber war öfters mit etwas gelblichem Ton und Andeutung einer leichten Marmorirung. An Lungen und Nieren war nichts besonderes zu sehen. Die Milz war fast in allen Fällen sehr stark vergrössert, bis zu bohnengross und darüber.

Was den mikroskopischen Befund anlangt, so fanden sich auf Deckglaspräparaten von Haut, Blut und den inneren Organen keine Milzbrandbacillen, auch keine Phagocyten. Auf Schnitten von der Impfstelle zeigte sich entsprechend dem Sectionsbefund ebenfalls kein Milzbrandödem, dagegen eine mehr oder weniger ausgesprochene mitunter sehr hochgradige zellige Infiltration des Unterhautzellgewebes. In einigen Fällen fand sich neben der Rundzellinfiltration eine mehr oder weniger hochgradige inselartige Neubildung von jungem Bindegewebe.[1] Ausserdem konnte ich

[1] Vergl. die Beobachtungen Lewin's „Zur Histologie der acuten bacteriellen Entzündungen" (*Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Tübingen*, Bd. I, Hft. 1) bei Milzbrandimpfung auf Ratten.

mehrfach jüngere und ältere, d. h. im Ganzen doch immerhin noch ziemlich frische sich abkapselnde Blutungen mit Leukocytenwall beobachten. Dieselben rührten wahrscheinlich von den Stichverletzungen der Impfstelle, welche behufs Probeentnahme der Lymphe gemacht wurden, her. Die Musculatur unter der Impfstelle erschien entweder fast gar nicht alterirt oder zeigte hier und da auch Nekrosen der Impfstelle, ferner fand ich fast in allen Fällen in jedem Präparate stellenweise Infiltrationen um Gefässe herum. Milzbrandbacillen waren in den meisten Fällen überhaupt nicht, auch nicht in Phagocyten liegend zu sehen. In einigen Fällen wurden ganz vereinzelte Bacillen beobachtet, meist freiliegend und mehr oder weniger hochgradig degenerirt. Die Unterscheidung ob dieselben frei lagen war mitunter sehr schwierig; doch glückte es mir an einigen Stellen vereinzelt unzweifelhafte Phagocyten nachzuweisen. In einem Fall (Taube 482) waren die Bacillen gar nicht so spärlich. Sie lagen hier in Häufchen in kernlosen Stellen der Epidermis. Es fanden sich dabei ziemlich reichlich anscheinend wohlerhaltene neben sehr stark degenerirten. Es kamen alle Uebergangsformen von ganz wohlerhaltenen bis zu Schatten, in denen nur noch eine staubartige feine farbige Punktirung den Bacillenleib andeutete, vor. Alle diese Formen lagen übrigens frei; nur 2 Phagocyten wurden an einer Stelle constatirt. Dass in diesem Falle noch verhältnissmässig so zahlreiche Bacillen nachgewiesen wurden erklärt sich daraus, dass diese Taube schon 14 Stunden nach der zweiten Impfung getödtet wurde. In diesem Falle fanden sich auch vereinzelte degenerirte Bacillen und Fragmente von solchen in der Leber, theils freiliegend, theils auch zu mehreren zusammen in Endothelzellen und Leukocyten. Von den inneren Organen ist sonst nicht viel zu bemerken. In der Leber fanden sich öfter kleine Infiltrationen um die Gefässe, in der Milz Vergrösserung der Follikel (bei Vergrösserung des ganzen Organs) und in einigen Fällen ein auffallend hoher Reichthum an pigmentschollenhaltigen Zellen, sodass die Schnitte schon bei schwacher Vergrösserung rostfarbene Flecke und Ringe zeigten. In der Milz fanden sich übrigens bei Taube 482 auch vereinzelte degenerirte Bacillen, anscheinend frei. Ich würde diese ebenso wie die in der Leber dieser Taube nachgewiesenen für nur mit dem Lymphstrom verschleppte halten. Bemerkenswerth erscheint es, dass in mehreren Fällen also, wenigstens vereinzelte, Bacillen nachgewiesen wurden, während die mikroskopische und culturelle Prüfung der entnommenen Lymphproben bereits mehrfach hintereinander negative Resultate ergeben hatte. Die culturelle Verarbeitung grösserer Stücke von der Impfstelle ergab dabei — allerdings nicht immer — aber doch bei Fall 482 wenigstens ebenfalls noch ein positives Resultat.

Was nun das Verhalten der eingebrachten Milzbrandbacillen im Taubenkörper anlangt, so habe ich darüber hier noch einige Worte hinzuzufügen. Wie oben bemerkt zog ich für die Färbung der Deckglaspräparate Löffler'sches Methylenblau vor, nachdem ich seine Ueberlegenheit über die Gram'sche Färbung erkannt hatte.[1] In nach Gram gefärbten Deckglaspräparaten vermochte eine Nachfärbung mit Löffler'schem Methylenblau noch nachträglich eine viel grössere Zahl von, wenn auch theilweise nur sehr schlecht gefärbten, Milzbrandbacillen sichtbar zu machen, ungefähr entsprechend Präparaten von demselben Material, welche nur mit Löffler'schem Methylenblau behandelt waren. Gut gefärbte und typische Milzbrandbacillen zeigten sich bei dieser Färbung dunkelblau mit vollkommen homogenem Protoplasma, an den Enden mitunter mit der Andeutung einer Delle. Ganz ähnliche Bilder nur dunkelblau bis dunkelviolett, erhielt ich bei Färbung nach Gram-Weigert und Vorfärbung mit Picrocarmin auch in Schnittpräparaten namentlich bei den schnell an Milzbrand eingegangenen Tauben. Diese typischen Bacillen lagen meist einzeln oder in kürzeren Kettchen angeordnet, mitunter in einer deutlichen Scheide, welche bei Vorfärbuug mit Picrocarmin einen rosigen bis gelbröthlichen Ton annehmen kann (cf. hierzu meine Ausführungen über die „Hüllen".[2] Diese Beobachtungen sind auch von Pavone[3] und Lubarsch[4] bestätigt).

Abweichungen von diesen typischen Formen kamen nun vor theils hinsichtlich der Form theils hinsichtlich der Färbung.

Während die normalen typischen Milzbrandbacillen sich als gerade Stäbchen zeigen, fanden sich namentlich bei an Milzbrand eingegangenen Tauben und zwar vor allem in inneren Organen und hier vorzüglich in den Lungen längere verkrümmte Formen, hirtenstabartig gebogen, auch spirillenartig, vielfach mit einander verflochten. Doch habe ich so ausgeprägte Spirulinenformationen, wie sie Petruschky bei Milzbrandbacillen aus dem Froschkörper beobachtete, bei Tauben nie gesehen. Ich möchte diese Formen als Involutionsformen, d. h. durchaus noch lebensfähige bloss atypisch entwickelte Bacillen auffassen. Hierzu rechne ich auch die in

---

[1] Bitter (*diese Zeitschrift*, 1888, Bd. IV, S. 311, Anm.) bemerkt zwar, dass die Gram'sche Methode noch Bacillen zur Anschauung brachte, wo sie nach anderen Färbungsverfahren gar nicht oder sehr schlecht nachweisbar waren. Diesen Satz möchte ich aber nur für Schnitte gelten lassen. Hier treten allerdings mit der Gram'schen Methode bei Doppelfärbung auch vereinzelte Bacillen viel schärfer hervor und sind daher leichter zu finden.

[2] Ziegler's *Beiträge*. Bd. VII. S. 54—55.

[3] *Studio istologico e batteriologico del fegato nella infezione e carbonchiosa umana e esperiment.* Neapel 1889.

[4] *Zeitschrift für klinische Medicin*. 1891. Bd. XIX. S. 101.

einigen Fällen von mir beobachteten monströsen spindelförmigen bis exquisit clostridiumartigen Formen. Ein sehr häufiger Befund war es, dass die einzelnen Bacillen in ihrer kapselartigen Zwischensubstanz nicht lückenlos hinter einander angeordnet waren, sondern dass einzelne Glieder, wie ausgefallen, fehlten, sodass das Verbindungsstück zwischen zwei Bacillen nur aus der ganz leicht gefärbten „Hülle“ bestand. Sehr häufig fanden sich Degenerationsformen der Milzbrandbacillen, wie sie schon von den früheren Untersuchern häufig beschrieben wurden. Die Degeneration betraf theils einzelne Bacillen, theils einzelne Glieder eines Bacillenverbandes. Bei mit Löffler's Methylenblau gefärbten Deckglaspräparaten traten feinere Nuancen in der Degeneration ganz besonders schön hervor. Die eine Abweichung von der Norm zeigte sich darin, dass die Bacillen nicht mehr scharf contourirt und dunkelblau erschienen, sondern mehr oder weniger hellen schmutzig-violetten Farbenton aufwiesen bei Undeutlichwerden der Contouren. Diese Farbenveränderung ist meist ganz diffus über den ganzen Bacillus verbreitet. Man vergleiche dazu die Beobachtungen von Nuttall und die Beschreibung Braem's[1] von mit Gentiana gefärbten in destillirtem Wasser der Degeneration ausgesetzt gewesenen Milzbrandbacillen. In einigen seltenen Fällen fanden sich auch einige ähnlich aussehende violette Bacillen aber mit erheblich vergrösserten Dimensionen. Die Bacillen waren dabei vielleicht doppelt so breit, plump mit Auftreibungen an den Enden und zeigten öfters im Innern noch ein mehr axial angeordnetes dunkler blau gefärbtes Stäbchen. Diese letzteren Formen fand ich nur bei milzbrandig gewordenen Tauben. Ich glaube, dass dieselben identisch sein dürften mit den von Lewin[2] bei Saffraninfärbung beobachteten Formen und kann ihm nur zustimmen, wenn er dieselben als durch eine „colossale Verschleimung der peripheren Partieen des Stäbchens, als eine eigenthümliche schleimige Degeneration“ auffasst.

Viel häufiger noch als diese diffusen Farbenveränderungen findet sich bei den Milzbrandbacillen die von Braem[3] genau beschriebene „vacuoläre“ Degeneration, bei der die Färbung des Bacillus nicht mehr gleichmässig ist, sondern fleckweise wird, namentlich indem ganz ungefärbte, wie Lücken oder Vacuolen erscheinende, Stellen mit dunkel oder heller gefärbten Stellen abwechseln. Die Färbung der gefärbten Restsubstanz zeigt alle möglichen Uebergänge von dem reinsten blau bis zu einem mehr oder weniger hellen schmutzig verwaschenen Violett. Gleichzeitig sind auch meist Abweichungen von der

---

[1] Untersuchungen über die Degenerationserscheinungen pathogener Bacterien im destillirten Wasser. *Inaugural-Dissertation*, unter Leitung von Baumgarten. Königsberg 1889. S. 26 und Ziegler's *Beiträge*. Bd. VII. S. 25—26.

[2] *Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Tübingen*. Bd. I. Hft. 1. S. 52—53.

[3] A. a. O. S. 27—30 und Ziegler's *Beiträge*. Bd. VII. S. 27—30.

normalen Form, Länge und Breite an diesen Bacillen zu constatiren, wie bereits Braem hervorhebt. Manche Bacillen sehen wie angenagt, sägeartig zerfressen aus. Ferner findet schliesslich ein Zerfall des Bacillus in einzelne Bruchstücke wie es scheint statt. Bei Färbung nach Gram-Weigert mit Picrocarminvorfärbung tritt die vacuoläre Degeneration viel weniger deutlich hervor. Das Auffallendste bei dieser Färbung ist, dass der Bacillus jetzt nicht mehr in toto und homogen gefärbt erscheint, sondern dass sich die gefärbte Substanz gleichsam concentrirt auf unregelmässige bröckelartige Abschnitte, welche in einer wenig gefärbten röthlichvioletten Grundsubstanz liegen. Doch ganz junge Bacillen in „homogenen" Culturen färben sich vollkommen homogen. Schon Braem[1] vermuthete, dass es nur die älteren Bacillen seien, welche sich nach Gram ungleichmässig färbten und sprach darnach die Gram-Günther'sche Färbmethode als „ein empfindliches Reagens für die Degeneration der Bacillen" an. Wird diese, wie in Schnittpräparaten durch den Untergrund verdeckt, so sieht man überhaupt nur noch die unregelmässigen dunkel gefärbten Bröckel. Schliesslich scheinen diese durch Auflösung der Grundsubstanz überhaupt frei zu werden. Häufig liegen solche Bröckel frei ohne Zelleinschluss in Häufchen zusammen. Mitunter sieht man nicht eine Auflösung der färbbaren Substanz des Bacillenleibes in unregelmässige Bröckel, sondern in der röthlich violett gefärbten Grundsubstanz und äusserst zahlreiche allerfeinste staubartige dunkelviolette Körnchen ziemlich regelmässig diffus vertheilt.[2] In anderen Bacillen ist auch diese feinste Körnung verschwunden, sodass nur noch in der Gegenfarbe leicht röthlichviolett gefärbte ganz blasse Schatten als Reste der einstigen Bacillen übrig geblieben sind.

Was nun das Verhalten der Milzbrandbacillen in empfänglichen und immunen Tauben anlangt, so ist zu bemerken, dass, wie auch sonst bei empfänglichen Thieren, die also an der Milzbrandimpfung zu Grunde gehen, die Bacillen sich enorm vermehrten und meist in der weitaus grössten Mehrzahl typische Form und Färbung aufwiesen. In den inneren Organen finden sich mehrfach wohl als Zeichen eines etwas schlechteren Wachsthums jene oben erwähnten eigenthümlich verkrümmten, im übrigen gut gefärbten Zerrformen, spirillen- und hirtenstabartige Bildungen etc., namentlich in Lunge nnd Niere.

Auch bei diesen empfänglichen Tauben fanden sich aber vor allem bei langsam verlaufenden Fällen neben den typischen Formen stets mehr oder weniger zahlreiche, mitunter massenhaft auftretende Degenerationsformen

---

[1] A. a. O. S. 46 und Ziegler's *Beiträge*. Bd. VII. S. 36.

[2] Vergl. die Ausführungen Braem's (a. a. O. S. 44ff. u. Ziegler's *Beiträge*, Bd. VII, S. 35—36) über Färbungsresultate mit der Methode von Gram-Günther.

aller Art, besonders an den Stellen, an welchen der Process seinen Höhepunkt wohl bereits überschritten hatte, also nach dem Centrum der Oedemausbreitung zu. Die Bacillen lagen dabei in Uebereinstimmung mit den Angaben der früheren Autoren in schnell verlaufenden Fällen fast ausnahmslos frei. Bei den langsamer verlaufenden Fällen wurden dagegen auch mehr oder weniger häufig Bacillen in Zellen gefunden. Letztere, die „Phagocyten" Metschnikoff's, können verschiedener Art sein. Er unterscheidet Mikro- und Makrophagen. Ich lasse hier seine eigene Definition folgen:[1]

„Le rôle des phagocytes est ordinairement distribué entre deux espèces de cellules. Les unes, plus petites, à noyau lobé ou multiple, les leucocytes, dans le sens le plus restreint du mot, sout dispersées dans tous les tissus (cellules migratrices), et concentrées dans les systèmes lymphatique et sanguin, d'où elles émigrent en cas de besoin dans chaque partie du corps envahie par les parasites. Je donne à ces cellules le nom général de „microphages". J'adopte par contre le nom de macrophages pour les cellules fixes du tissu conjonctif, les cellules epithéliales des alvéoles pulmonaires, en général, toutes les sortes d'éléments capables d'englober des corps solides, et munis d'un seul grand noyau moins facile à colorer que celui des microphages. Entre les deux espèces de phagocytes il existe des états transitoires: ainsi il est démontré (dans un travail qui n'a pas encore été publié) qu'il s' opère une transformation des vrais leucocytes émigrés en cellules fixes, pendant laquelle le noyau lobé ou multiple devient plus grand entier."

Der letzte Satz der Metschnikoff'schen Definition muss jetzt wohl beanstandet werden, nachdem die Theorie von der Entstehung des jungen Bindegewebes aus emigrirten Leukocyten von Ziegler selbst auf dem X. Internationalen Medicinischen Congresse zu Grabe getragen wurde. In der That kommen freilich Formen von bacillenhaltigen Zellen vor, bei denen die Entscheidung, ob wir es mit einem Leukocyten oder einer fixen Bindegewebszelle zu thun haben, recht schwierig sein kann. Bei meinen neueren Milzbrandinfectionsversuchen bei Tauben habe ich beide Categorien der Metschnikoff'schen Phagocyten zu beobachten Gelegenheit gehabt, sowohl Mikro- als Makrophagen. Die überwiegende Mehrzahl der Phagocyten, wenn sich solche überhaupt fanden, war stets durch die Mikrophagen (also Leukocyten) gebildet, Makrophagen traten erst in späteren Zeiträumen nach der Impfung und dann auch nie so zahlreich auf. Die Mikrophagen fanden sich nur da, wo bei reichlich vorhandener Anwesenheit von Leukocyten noch grössere Mengen Milzbrandbacillen in den

---

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1887. p. 324.

Präparaten nachweisbar waren. Was die Makrophagen anlangt, so habe ich ausser bacillenhaltigen Zellen auch solche, wie sie Metschnikoff beschreibt, mit Einschlüssen von weissen und rothen Blutkörperchen einige Male gesehen.

Die in den „Phagocyten" eingeschlossenen Bacillen zeigten alle möglichen Uebergänge von ganz normal erscheinenden, gut gefärbten typischen Bacillen bis zu mehr oder weniger ausgesprochenen Degenerationsformen. Irgend welche besondere, für die Phagocyten etwa eigenthümliche Art der Degeneration wurde dabei nicht bemerkt, ebenso wenig wie sonst im Taubenkörper. Die Degenerationsformen im Thierkörper stimmten genau mit denen in Culturen erhaltenen überein. Ich hebe dies Factum ausdrücklich hervor im Gegensatz zu den von Roux[1] noch jüngst auf dem VIII. Internationalen Congress für Hygiene und Demographie zu London vorgetragenen Behauptungen.

Was nun das Verhalten der Milzbrandbacillen bei meinen immunen Versuchstauben anlangt (deren Immunität durch das Ueberstehen einer Probemilzbrandimpfung erwiesen und wohl noch gesteigert war), so zeigten sich schon nach kurzer Zeit bei Probeentnahme an den eingebrachten Bacillen Degenerationserscheinungen, obwohl Controlpräparate der Cultur noch homogen gefärbte Bacillen zeigten. Dabei machte sich gleichzeitig ein Zerfall der in der Cultur ursprünglich vorhanden gewesenen längeren Faden- und Kettenbildungen in kürzere Fadenstücke und einzelne Glieder bemerklich. Als erstes Symptom dieser Erscheinung trat eine leichte Verbreiterung des intercalaren Spatiums zwischen den einzelnen Stäbchen einer Kette hervor, wohl durch Verquellung der Zwischensubstanz.[2] Als Ausnahme muss ich es betrachten, wenn ich einige Stunden, nachdem ich fast nur noch kurze und mehr oder weniger degenerirte Glieder constatirt hatte, wieder längeren Verbänden mit homogen gefärbten Gliedern begegnete. Es machte mir dann fast den Eindruck, als ob diese Ketten nachträglich, schon im Tierkörper, bei für sie, ausnahmsweise, günstigen Bedingungen, sich weiter entwickelt hätten.

---

[1] Vergl. das Referat über Roux' Vortrag „Ueber Immunität" (in der Sitzung vom 12. August 1891) auf dem VII. internationalen Congress für Hygiene und Demographie zu London im *Centralblatt für Bacteriologie*, 1891, Bd. X, Nr. 20, S. 682, in welchem es wörtlich heisst: „Von allen Zellen der höheren Thiere sind sie (und die Phagocyten) die einzigen, welche noch die intracelluläre Verdauung zeigen, und die Veränderungen, welche wir an den aufgenommenen Bacterien im Innern der Phagocyten wahrnehmen, sind in der That eigenartige, verschieden von denen beim Zugrundegehen der Bacterien in den Culturen; sie quellen auf, dann werden die Contouren undeutlich und es erfolgt wahre Verdauung".

[2] Vergl. Braem, a. a. O. S. 26 und Ziegler's *Beiträge*. Bd. VII. S. 25.

Neben dem Zerfall der Verbände in Einzelglieder machte sich schon sehr früh eine zunehmende Degeneration einzelner Glieder oder ganzer Verbände bemerkbar. Meistens wurde dieselbe gleich bei der ersten Probeentnahme der Lymphe constatirt und zwar schon nach $^1/_2$ Stunde. Was das Verhalten der Degenerationsformen zu zelligen Elementen, speciell Phagocyten anlangt, so muss ich betonen, dass dieselbe schon zu einer Zeit bemerkbar war, wo von zelligen Elementen nichts oder wenig zu bemerken war. Erst wenn Leukocyten reichlicher im Exsudate erschienen, traten auch Phagocyten auf; es soll indessen nicht verschwiegen werden, dass ausnahmsweise vereinzelte Exemplare schon sehr früh ebenfalls nach $^1/_2$ Stunde beobachtet wurden. Bei weiteren Probeentnahmen schwanden dann die freien Degenerationsformen, welche in überwiegender Zahl zu constatiren gewesen waren und auch, vielleicht mitunter etwas später die Phagocyten, sodass dann nur noch eine lokale Leukocytenansammlung einige Zeit bestehen blieb, bis auch diese zurückging, worauf selbst beim Anstechen der Impfstelle nur noch reines Blut erhalten wurde. Genaue Termine für das Auftreten dieser Erscheinungen lassen sich nicht gut geben, da sie individuell bei jeder Taube schwankten. Auch sind die einzelnen nicht direct unter einander vergleichbar, da die Untersuchung meist nicht continuirlich, sondern in willkürlich gewählten Intervallen vorgenommen wurde. Nur an der Reihenfolge der auftretenden Erscheinungen bei jeder einzelnen Taube wurde dadurch nichts wesentliches geändert. Zuerst war stets eine umfangreiche Degeneration freier Bacillen zu bemerken; darauf folgte eine stete Vermehrung des Zellreichthums des Exsudats durch Leukocyten. Jetzt traten, in einigen Fällen sogar reichlich, auch Phagocyten (Mikrophagen) auf. Waren die frei degenerirenden Bacillen und auch die Phagocyten verschwunden, so markirte sich die locale Entzündung noch durch ein leukocytenreiches Exsudat, welches oft, zumal bei Beimischung zerfallender rother Blutkörperchen erhöhte Neigung zur Fibringerinnung zeigte.

Hinzufügen möchte ich noch, dass ich den Eindruck gewann, als ob sich alle die genannten Erscheinungen: Degeneration freier Bacillen, Auftreten von Leukocyten, event. Phagocyten, und auch Rückbildung der entzündlichen Erscheinungen bei Verwendung zweitägiger Culturen viel schneller abspielten, als bei eintägigen homogenen, vielleicht weil hier bereits, wie Controlpräparate aus der Cultur lehrten, ein grosser Theil der Bacillen nicht mehr normal, sondern mehr oder weniger degenerirt eingebracht war, wodurch natürlich die Arbeit der Vernichtung für den Organismus nur erleichtert wurde.

Ich komme nun zum Nachweis der Milzbrandbacillen durch das Culturverfahren in den mit Milzbrand geimpften Tauben. Bei den milz-

brandig werdenden und an Milzbrand zu Grunde gegangenen Tauben ist der culturelle Nachweis der Milzbrandbacillen für gewöhnlich sehr leicht. Von der Impfstelle genügt es meist, dieselbe mit einer Platinnadel zu berühren und damit einen Strich auf schrägerstarrtem Agar zu machen, um bei Bruttemperatur bereits am nächsten Tage längs des ganzen Impfstriches die characteristischen gelockten Colonieen zu erhalten. Dies gilt namentlich für das Oedem. Dagegen ist es mir in meinem Falle vorgekommen, dass nach subcutaner Impfung Culturen aus dem nekrotischen Brustmuskel steril blieben (Taube 484). Hier wies die mikroskopische Untersuchung von Schnittpräparaten einen umfangreichen Untergang von Milzbrandbacillen in nekrotischer Muskelsubstanz nach. Es wäre möglich, dass die Impfung gerade von solchen Stellen stattgefunden hat. Aus dem Oedem derselben Taube wurden dagegen reichliche Milzbrandcolonieen isolirt. Im Blute milzbrandig gewordener Tauben, in dem wie oben erwähnt, mikroskopisch der versuchte Nachweis der Milzbrandbacillen oft misslungen ist,[1] habe ich bei den zwei milzbrandig gewordenen Tauben meiner früheren Versuchsreihen[2] auch culturell Milzbrandbacillen nachzuweisen vermocht. In beiden Fällen waren aber allerdings auch schon mikroskopisch, wenn auch nicht sehr reichliche, Milzbrandbacillen im Herzblute nachweisbar gewesen. Ueber den culturellen Nachweis von Milzbrandbacillen in den inneren Organen milzbrandig gewordener Tauben habe ich keine Angaben gefunden und habe ich auch selbst versäumt darüber Versuche anzustellen. Doch steht nach dem Ausfall des mikroskopischen Befundes ja ohne weiteres zu erwarten, dass in den allermeisten Fällen auch in den inneren Organen milzbrandig gewordener Tauben Milzbrandbacillen durch das Culturverfahren gleichfalls nachweisbar sein werden, jedenfalls in allen den Fällen in denen sie mikroskopisch bereits im Blut nachweisbar sind. Allerdings dürfte ihre Zahl meist sehr viel geringer sein als an der Infectionsstelle. In manchen Fällen wird man gewiss grosser Organstücke für das Plattenverfahren zum Nachweis bedürfen, da, wie Oemler, aber auch Kitt[3] fand, auch der mikroskopische Nachweis in den inneren Organen misslingen kann.

Was nun den culturellen Nachweis der Milzbrandbacillen bei mit Milzbrand geimpften Tauben anlangt, welche die Impfung überstehen, so ist meine Beobachtung von den späteren Beobachtern bestätigt worden, dass wenn überhaupt Milzbrandbacillen durch das Culturverfahren noch nachweisbar sind, sie sich stets nur noch an der Infectionsstelle nach-

---

[1] Oemler, Kitt, Canalis und Morpurgo, Sawtschenko.

[2] Ziegler's *Beiträge*. Bd. VII. S. 59 u. 60.

[3] *Jahresbericht der Königl. Central-Thierarzneischule in München.* 1884—85.

weisen lassen, dass dagegen ihr Nachweis im Blut oder inneren Organen stets misslang. In meinen ersten Versuchen hatte ich bei immunen Tauben in einem Falle bereits nach 4 Stunden keine Milzbrandbacillen mehr (auch an der Impfstelle nicht) durch das Culturverfahren nachzuweisen vermocht, obwohl eine ganze Spritze Milzbrand-Agarcultursuspension subcutan eingespritzt worden war. Metschnikoff,[2] welcher meine Versuche nachprüfte, erhielt dagegen meist noch 24 Stunden nach der Infection Culturen von der Impfstelle, in einem Falle sogar noch nach 6 Tagen. Nun zeigten Metschnikoff's Tauben an sich aber eine viel höhere Empfänglichkeit als meine Königsberger Tauben, da er von 10 geimpften Tauben nicht weniger als 5, also die Hälfte an Milzbrand verlor. Seine überlebenden zeigten mitunter recht umfangreiche Nekrosenbildung an der Impfstelle selbst mit Sequesterbildung und einen mitunter schweren Verlauf der Impfung. Ich glaube daher zum Schluss berechtigt zu sein, dass Metschnikoff's Tauben entschieden viel empfänglicher gewesen sind für die Impfung als meine Königsberger Tauben. Es kann demnach auch nicht wunderbar erscheinen, wenn in weniger widerstandsfähigen Tauben die Milzbrandbacillen weniger schnell zu Grunde gehen.

Um den Zeitpunkt des Unterganges der Bacillen näher zu bestimmen, verfuhren Canalis und Morpurgo[3] so, dass sie die geimpften Tauben 1, 2, 3, 4, 5 bis 11 Tage nach der Infection dem Hungern aussetzten. Nur die 1 bis 5 Tage nach der Infection dem Hungern ausgesetzten Tauben starben constant an Milzbrand. Von da ab wurde der Erfolg inconstant. Es starben noch 2 Tauben, welche erst 8 Tage nach der Infection dem Hungern ausgesetzt wurden, von da ab keine mehr an Milzbrand. Canalis und Morpurgo heben die Uebereinstimmung ihrer Beobachtungen mit denen Metschnikoff's hervor und meinen, dieselben seien „eigentlich im Stande noch mehr zu beweisen, als Metschnikoff behauptete, weil die Periode von 8 Tagen, welche er als die längste für die Lebensdauer der in die vordere Kammer eingebrachten Milzbrandkeime dargethan hat“ in ihren Versuchen „auch für die unter die Haut geimpfen Keime gültig erscheint, und somit im Allgemeinen eine viel längere nachgewiesen wird, als Metschnikoff feststellen konnte“. Sie fügen hinzu: „da der schnelle Schwund der Bacterien im Organismus von immunen Thieren bis jetzt als einer der schwerwiegendsten Beweise gegen die Theorie des Phagocytismus angeführt wurde, können wir nicht umhin, an dieser Stelle hervorzuheben, dass dieser Beweis, mindestens in Bezug auf die Immunität der Tauben gegen Milzbrand ungegründet ist“.

---

[1] Ziegler's *Beiträge*. Bd. VII. S. 55.
[2] *Annales de l'Institut Pasteur*. 1890. Nr. 2.
[3] *Fortschritte der Medicin*. 1890. Nr. 18 u. 19.

In der That beweisen diese Resultate von Canalis und Morpurgo aber gar nichts gegen meine Untersuchungen, da sie auf anderen Versuchsbedingungen basiren. Ich hatte zu meinen Versuchen absichtlich sporenfreies Material verwandt, während sie ältere sporenhaltige Agarculturen verwandten. Nun ist es ja seit den schönen Untersuchungen von Wyssokowicz[1] zur Genüge bekannt, dass Sporen selbst von unschädlichen Bacterien sehr lange im Thierkörper gewissermassen latent verweilen können, ohne unterzugehen. Dass dies auch für Milzbrandsporen der Fall sein kann, ist ja für andere Thiere schon länger bekannt und war daher auch für immune Tauben nicht unwahrscheinlich. So fand Bitter[2] Milzbrandsporen in Leber und Milz von vaccinirten Hammeln noch nach 19 Tagen lebensfähig. Phisalix[3] will sogar eine noch viel längere Lebensfähigkeit für Anthraxvaccin's in Lymphdrüsen, namentlich auch bei vorgeimpften Meerschweinchen, beobachtet haben. Doch bedürfen seine Resultate noch erst der Bestätigung. Neuerdings hat dann Th. Weyl[4] Milzbrandfäden an Tauben verimpft, welche nach allem einen zum mindesten sehr erheblichen Grad von Immunität gegen Milzbrand besassen. Von seinen Versuchstauben ging keine einzige an Milzbrand ein, auch zeigten dieselben fast gar keine Localerscheinungen an der Impfstelle. Schon nach über 3tägigem Verweilen der Sporenfäden im Taubenkörper wurden die Versuche mit Ueberimpfung dieser Sporenfäden auf Mäuse und künstliche Nährböden unsicher in ihrem Erfolg; nach 6tägigem Verweilen waren sie negativ. Ausnahmsweise starb eine Taube noch nach 8tägigem, und gingen Culturen zweimal nach 11tägigem Verweilen der Sporenfäden im Taubenkörper an. Letztere beiden Fälle möchte Weyl selbst als Versuchsfehler bezeichnen. Worauf diese Ausnahmen beruhen, ob auf geringerer Widerstandsfähigkeit der betreffenden Tauben, ob auf Versuchsfehlern, oder Unterschieden in der Menge des eingebrachten Materials muss dahingestellt bleiben. Jedenfalls zeigen Weyl's Versuche einwandsfrei, dass auch Milzbrandsporen im Körper immuner Tauben zu Grunde gehen, und dass dieselben meist innerhalb 6 Tagen abgetödtet sind. Leider fehlen Versuche aus der kritischen Uebergangszeit von 3tägigem und 5tägigem Verweilen der Sporenfäden im Taubenkörper ganz und ist von 4tägigem Verweilen nur ein einziger vorhanden, bei dem die Cultur negativ ausfiel, die geimpfte Maus erst nach 5 Tagen, also verspätet starb. Weyl spricht bezüglich des letzteren Falles die Ansicht aus, dass

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. I.

[2] *Ebenda.* 1888. Bd. IV. S. 316.

[3] *Verhandlungen des X. internationalen Congresses.* Berlin 1891. Bd. II. Abth. 3. S. 43.

[4] *Diese Zeitschrift.* Bd. XI. Hft. 3. S. 381.

„die Sporen in diesem Versuche bereits alterirt, oder nur in sehr geringer Zahl (Lubarsch) vorhanden waren.“

Ferner hat noch Sacchi[1] die strittige Frage über den Zeitpunkt des Absterbens der Milzbrandbacillen im Taubenkörper wieder in Angriff genommen. Er bediente sich der Methode von Canalis und Morpurgo,[2] die mit Milzbrand geimpften Tauben hungern zu lassen, nahm aber nicht sporenhaltiges Material, sondern impfte mit sporenfreien Milzbrandbacillen aus frischer milzbrandiger Meerschweinchenmilz. Er fand, dass die vegetativen Formen des Milzbrandbacillus im Organismus „dei piccioni normale e refrattari“ sich von 3 bis zu 7 Tagen lebend und virulent erhalten können. Die Versuche Sacchi's verlieren aber dadurch an Werth, dass er die Immunität seiner Tauben ohne Weiteres nach den Untersuchungen früherer Autoren bloss angenommen hat, ohne sie jedoch zu beweisen. Es lässt sich aber, wie ich bereits oben bei Besprechung der Arbeit Sacchi's ausführte, der Verdacht nicht abweisen, dass seine Tauben, zum Theil nicht sehr refractär, zunächst an der Impfstelle eine locale leichte, abortiv verlaufende Milzbrandaffection acquirirten, welche, nachdem die vitale Körperenergie der Taube durch Hungern geschwächt wurde, sich zu einer Allgemeininfection herausentwickelte. Damit wäre dann ja aber noch immerhin nicht bewiesen, wie lange die Milzbrandbacillen sich im Körper der immunen Tauben (bezw. ohne sich weiter entwickelt zu haben) lebend erhielten. — Bei meinen neueren Versuchen war ich auch dieser Frage etwas näher getreten. Die Immunität meiner Tauben wurde aber zunächst dadurch, dass ich sie eine vorangehende Milzbrandimpfung überstehen liess, festgestellt. Dann untersuchte ich nach Metschnikoff's Vorgang die von der Impfstelle nach gewissen Zeiträumen entnommene Lymphe mikroskopisch und durch das Culturverfahren (vgl. oben). Zuerst bei den ersten Probeentnahmen waren die auf der Agaroberfläche der mit der entnommenen Lymphe beschickten Röhrchen gewachsenen Milzbrandcolonieen sehr reichlich. Darnach nahm ihre Zahl allmählich immer mehr ab (nur wurden eben mitunter nicht alle Uebergangsphasen untersucht) und verschwanden schliesslich ganz. Wie aus Tabelle V hervorgeht, war das Culturergebniss sehr reichlich bei den einzelnen Versuchstauben noch nach $^1/_2$ bis zu 7 Stunden. Es wurde zum ersten Mal auffallend spärlicher beobachtet von $2^3/_4$ bis zu $21^1/_4$ Stunden. Es war zum ersten Mal negativ nach $5^3/_4$ bis zu $26^3/_4$ Stunden. Zur Beurtheilung dieser Zahlen will ich noch bemerken, dass einige derselben entschieden zu hoch sind, weil die Untersuchungen

[1] *Gazetta degli Ospitali.* Anno 1892. Nr. 11.

[2] *Fortschritte der Medicin.* 1890. Nr. 18 u. 19.

eben nicht stündlich fortlaufend und in bei allen Tauben gleichen Zwischenräumen erfolgten, sondern in theilweise willkürlich gegriffenen Abständen. Es sind daher die Angaben des negativen Ausfalles des Culturversuchs nach 21 bis $26^3/_4$ Stunden auch nur so aufzufassen, dass die nächstfolgende Untersuchung, welche erst am folgenden Tage nach der Impfung vorgenommen wurde, negativ ausfiel, womit natürlich nicht ausgeschlossen ist, dass früher in der dazwischenliegenden Zeit vorgenommene Untersuchungen auch bereits negativ ausgefallen wären. Agarplatten von grösseren Stücken der Impfstelle (mit Haut) lieferten in 5 Fällen noch Colonieen nach 4, 14, $31^1/_4$, $54^1/_2$ und 95 Stunden, obwohl bei dreien derselben die Cultur aus entnommenen Lymphproben vorher bereits negativ ausgefallen war. Die in diesen Fällen erhaltenen Colonieen zeigten aber ein atypisches kümmerliches Wachsthum. Es hat sich in diesen Fällen wohl um einige vielleicht schon geschädigte, aber noch nicht ganz vernichtete vereinzelt der Vernichtung entgangene Milzbrandbacillen gehandelt. An die Möglichkeit eines Versuchsfehlers in dem Sinne wäre auch zu denken, dass event. mit der austretenden Lymphe an die Oberfläche der Haut gelangte Milzbrandbacillen sich im angetrockneten Zustande in den öfters beobachteten Krusten länger lebensfähig erhielten und event. hier sogar zur Sporulation gelangten.[1] In 8 Fällen waren aber auch die von der Impfstelle (sammt Haut) nach $48^1/_2$ bis zu $77^3/_4$ Stunden angelegten Agarplatten frei von Milzbrandcolonieen. Culturen vom Herzblut und den inneren Organen waren in allen Fällen frei von Milzbrandcolonieen. Die beobachteten Differenzen in der Schnelligkeit des Untergangs der Milzbrandbacillen an der Impfstelle der von mir benutzten Tauben dürften sich ausser durch einen doch noch in seiner Intensität schwankenden Immunitätsgrad der benutzten Tauben, durch Unterschiede in der Zahl der verimpften Bacillen erklären lassen. Fassen wir den Untergang der Milzbrandbacillen als eine Art Desinfection von Seiten des Taubenorganismus auf, so kommt für die Schnelligkeit der Desinfection, wie das Geppert eingehend erwiesen, vor allem noch die Dicke der zu desinficirenden Schicht in Frage.[2]

---

[1] Uebrigens ist die Annahme einer Sporenbildung der Milzbrandbacillen auf der Hautoberfläche für einige Fälle wenig wahrscheinlich wegen der Kürze der Zeit, aber auch gar nicht einmal nothwendig, da nach den Untersuchungen von Momont (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, Nr. 1, p. 21) auch sporenfreie Milzbrandbacillen in angetrocknetem Zustande sich eine sehr erhebliche Zeit lebend erhalten können.

[2] Vergl. hierzu auch die Ausführungen Buchner's auf dem VII. internationalen Congress für Hygiene und Demographie 1891. Referat im *Centralblatt für Bacteriologie*. 1892. Bd. X. Nr. 21. S. 711.

Bei den Culturen von Milzbrandbacillen, welche aus dem Taubenkörper nach der Impfung gezüchtet werden, ist die Frage, ob sie an **Virulenz** gewonnen oder verloren haben, ein strittiger Punkt. Bekanntlich hatte Pasteur in der Züchtung der Milzbrandbacillen, längere Zeit hindurch bei 42° C., ein Mittel gefunden, dieselben in der Virulenz abzuschwächen. Der Gedanke lag nahe, den Milzbrandbacillus auf immune Vögel zu verimpfen, welche je nach der Art (aber auch individuell verschieden) eine Körpertemperatur von 41 bis 43° C. besitzen, um zu sehen, ob in dem Vogelorganismus der Milzbrand abgeschwächt und zu einer Art Vaccin wird. Dass die Immunität der Vögel gegen Milzbrand nicht auf ihrer hohen Eigenwärme beruhe, kann schon deswegen, wie Kitt sehr richtig hervorhebt,[1] nicht der Fall sein, weil die Wachsthumsfähigkeit der Milzbrandbacillen in Culturen durch Temperaturen von 42 bis 43° C. durchaus noch nicht aufgehoben wird; ferner auch, weil, obwohl die Eigenwärme der Vögel nicht in sehr grossen Breiten schwankt, doch durchaus nicht etwa alle Vögel immun, sondern einige trotz ihrer hohen Temperatur recht empfänglich sind. Die ersten Versuche in der genannten Richtung den Milzbrandbacillus mittels einer Passage durch Vögel abzuschwächen, sind, wie Kitt[2] erwähnt, von F. Lussano und C. Riççi begonnen, aber gleich wieder fallen gelassen. Kitt[3] selbst versuchte nun eine Abschwächung des Milzbrandes durch eine Verimpfung auf Tauben zu erzielen. Aus einer Taube, welche nach 4 Tagen einging und bei der nur local an der Impfstelle Milzbrandbacillen nachweisbar waren, erzielte Kitt Milzbrandculturen, welche an Virulenz einem Pasteur'schen zweiten Vaccin gleich kamen, und in der Folge, wahrscheinlich wegen zu seltener Ueberimpfung nur noch die Virulenz eines „Mäusemilzbrandes" besassen. Bei einer anderen milzbrandig gewordenen Taube konnte Kitt dagegen keine merkliche Abschwächung der Milzbrandbacillen beobachten. Die Abschwächung trat also jedenfalls nicht immer ein. Dem entgegen gab Metschnikoff,[4] welcher Kitt's Beobachtungen nachprüfte, an, dass der Milzbrand im Taubenkörper nicht nur nicht abgeschwächt würde, sondern sogar von Passage zu Passage an Virulenz zunähme bis zur Erreichung eines gewissen Grades, sodass er jetzt Tauben fast ausnahmslos tödtet und bei Meerschweinchen eine viel schneller tödtliche Infection erzeugt, während bei den weniger empfindlichen Kaninchen keine so ausgesprochene Beschleunigung des Verlaufes der Krankheit eintritt.

---

[1] *Jahresbericht der Königl. Central-Thierarzneischule in München.* 1884 bis 1885. S. 86.

[2] *Ebenda.* S. 91.

[3] *Ebenda.* S. 92 ff.

[4] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890. Nr. 2. p. 67 ff.

Metschnikoff betont, dass seine Versuche im Gegensatz zu Kitt das Resultat früherer im Institut Pasteur unternommener und ihm von Roux mitgetheilter Experimente bestätigen, bei denen eine Verstärkung des Milzbrandvirus durch Taubenpassage beobachtet wurde. Auch Sawtschenko[1] fand, dass Passagevirus, welches durch einen geschwächten (Durchschneidung des Halsmarkes) Taubenorganismus gegangen war, dadurch für normale Tauben virulent geworden war, konnte also Metschnikoff's Beobachtungen bestätigen. Dass es sich in diesen Fällen aber um eine echte Virulenzsteigerung gehandelt hat, ist weder von Metschnikoff noch von Sawtschenko bewiesen. Dass, wenn man mit den infectiösen Producten eines an einer bestimmten Infection eingegangenen Thieres von Thier zu Thier vor allem in eine der Körperhöhlen oder intravenös weiter impft, die eintretende Infection bis zu einer gewissen Grenze immer bösartiger, ihr Verlauf immer acuter wird, ist ja bereits für viele Infectionserreger gefunden. Für die meisten dieser Fälle handelt es sich aber wohl um keine echte Virulenzsteigerung, sondern nur um eine gesteigerte Intoxication durch immer reichlicher gebildete mitverimpfte Giftstoffe, welche von dem betreffenden Infectionserreger im Organismus des erlegenen Thieres gebildet wurden. Auf diese Unterschiede hat schon zuerst Koch[2] hingewiesen. Will man sich von der Täuschung, dass die gesteigerte Pathogenität des betreffenden Infectionserregers nicht etwa nur durch Intoxication mittels miteingeführter anhaftender Giftstoffe bedingt sei, so muss man den Infectionserreger nach Koch's Vorgang reinzüchten, durch mehrfache successive Uebertragungen auf immer neue Nährböden von allen etwa aus dem Thierkörper miteingeführten Giftstoffen trennen und erst dann Impfversuche damit anstellen. Da Metschnikoff und Sawtschenko dieses Koch'sche Postulat nicht erfüllt haben, so ist der Gedanke nicht ohne Weiteres abzuweisen, dass es sich bei ihren Passagetauben nur um eine gesteigerte Pathogenität durch gesteigerte Intoxication gehandelt, obwohl eine echte Virulenzsteigerung natürlich darum noch nicht ausgeschlossen zu sein braucht. Bei meinen eigenen Versuchen habe ich leider zu wenig auf diesen Punkt geachtet. Nur soviel kann ich sagen, dass Culturen, die von milzbrandig gewordenen Tauben stammten, sehr üppig wuchsen und eine sehr hohe Virulenz besassen und auch in der Folge bewahrten. Dagegen fand ich, dass bei meinen eigentlichen immunen Versuchstauben, welche schon eine Impfung siegreich überstanden hatten, die auftretenden Colonieen bei den letzten Probeentnahmen, ehe sie ganz verschwanden, meist kleiner und

[1] *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. IX. Nr. 14 u. 15.
[2] *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. II.

unregelmässiger wurden. Vor allem die aus der Impfstelle in einigen Fällen gezüchteten Colonieen blieben auffallend klein und zart und zeigten ganz atypisches Wachsthum. In der Folge sind sie sämmtlich, wohl in Folge zu seltener Uebertragung, ausgestorben, während gleichaltrige ebenso wenig umgeimpfte, unter denselben Verhältnissen gehaltene Culturen, welche von milzbrandig gewordenen Tauben stammten, sehr gut übertragbar blieben und auch ihre Virulenz bewahrten. Dem kümmerlichen Wachsthum nach entsprachen die aus immunen Tauben stammenden Culturen ungefähr Pasteur'schen Vaccins. Die Virulenz dieser Culturen wurde aber leider nicht geprüft. Ich halte es meinestheils für nicht unwahrscheinlich, dass wenigstens in immunen (d. h. von Natur absolut immunen oder durch Verimpfung stärker immun gemachten) Tauben nach Milzbrandimpfung, ehe die Milzbrandbacillen vollkommen zu Grunde gehen, eine Art von Milzbrandvaccin gebildet wird, welches seine Eigenschaften auch bei weiterer Uebertragung, wie bei dem Kitt'schen Fall, bewahrt.

V.

Im Vorangegangenen haben wir gesehen, dass erwachsene Tauben zum grössten Theil immun gegen eine subcutane Milzbrandinfection sind. Worauf beruht nun diese Immunität? Unter den vielen zur Erklärung des Immunitätsproblemes aufgestellten Theorieen hat jedenfalls die geistvolle Phagocytentheorie Metschnikoff's unser Verständniss, wenn auch nur indirect, am meisten gefördert. Nicht als ob durch sie das Immunitätsproblem nun gelöst wäre, im Gegentheil; allein durch sie zumeist ist der Anstoss zu einer exacten Bearbeitung dieses schwierigen Themas gegeben und diese an der Hand directerer Beobachtung möglich geworden. Der entschiedene Widerspruch und die systematische Widerlegung seiner Schlüsse durch die deutsche Schule hat Metschnikoff nicht entmuthigt; und er ist unermüdlich, immer neuen Stoff zum Beweise für die Richtigkeit seiner Theorie herbeizutragen. Zunächst sucht er an immer neuen Beispielen das häufige Vorkommen seiner Phagocyten nachzuweisen, zumal auch für diejenigen Versuchsobjecte und Experimente, bei denen seine Gegner keine solche gefunden haben. Er ist da etwas zu leicht bei der Hand mit dem Vorwurf, dass seine Gegner seine Phagocyten übersehen hätten, vielleicht sogar mit einer gewissen Absichtlichkeit übersehen hätten. Was dem Einen recht ist, ist dem Anderen billig: seine Gegner könnten mit demselben Rechte sagen, er sehe Phagocyten, wo er welche sehen wolle. Wir sind nun weit entfernt anzunehmen, dass, wo Metschnikoff Phagocyten

gesehen zu haben angiebt, keine vorhanden gewesen seien, müssen aber ebenso mit Entschiedenheit verlangen, dass Metschnikoff auch unsere gegentheiligen negativen Angaben respectirt und nicht grundlos verdächtigt, wenn wir angeben, Phagocyten vermisst zu haben. Bekanntlich habe ich in meiner ersten Mittheilung über Milzbrandinfectionsversuche Phagocyten bei immunen Tauben gänzlich vermisst. Metschnikoff fand dagegen bei seiner Nachprüfung die Phagocytose so prägnant ausgesprochen und als ein ganz häufiges Vorkommniss, dass er die mit Milzbrand geimpften Tauben sogar als ein gutes Demonstrationsobject für Phagocytose erklärte. Bei der Wiederholung meiner Versuche habe ich das Vorkommen von Phagocyten bei Tauben nach der Milzbrandimpfung bestätigen können, aber durchaus nicht in dem Umfange, wie Metschnikoff angab, im Gegentheil.

Die Richtigkeit und Genauigkeit aller dieser Beobachtungen vorausgesetzt, muss es also von gewissen Bedingungen abhängig angesehen werden, warum in einem Falle Phagocyten ganz fehlten, in anderen bei Metschnikoff's Versuchen überaus reichlich waren, während sie bei meinen neueren Versuchen ein sehr wechselndes Verhalten zeigten. Die Frage, ob in immunen Tauben Phagocyten in einer ausreichenden Constanz und in einer genügend grossen Anzahl auftreten, dass man sie für die Vernichtung der Milzbrandbacillen verantwortlich machen könnte, muss ich auch nach meinen neueren Versuchen verneinen. Reichlich bezw. sehr reichlich traf ich sie nur in zwei Fällen bei meinen neueren Versuchen und auch nur zu einer gewissen Zeit der Untersuchung, also vorübergehend, im übrigen war ihr Auftreten sehr wechselnd, meist fanden sich nur ganz vereinzelte. Neben den Phagocyten fanden sich Degenerationsformen der Bacillen in grosser und zwar meist überwiegend grosser Zahl und dazu frei. Diese Degenerationsformen traten viel früher und zwar schon massenhaft auf, noch ehe von Phagocyten überhaupt etwas zu sehen war, bezüglich ehe diese in irgend einer nennenswerthen Anzahl zu sehen waren, ja gerade in einer noch relativ recht zellarmen Lymphe. Sie wurden regelmässig gleich bei der ersten Untersuchung der Lymphe von der Impfstelle (welche nach $^1/_2$—$6^1/_4$ Stunden vorgenommen wurde) constatirt. Dass diese sogenannten Degenerationsformen als Zeichen eines Unterganges der Milzbrandbacillen aufzufassen sind, dafür spricht auch der Ausfall der Culturversuche, indem parallel angelegte Culturen eine entsprechende Abnahme der Milzbrandcolonien ergaben. Es kam übrigens auch der Fall vor, dass der Culturversuch negativ ausfiel, obwohl er mikroskopisch noch frei degenerirende Milzbrandbacillen und Phagocyten nachwies. Das Auftreten der Phagocyten erschien gegenüber dem Auftreten der freien Degenerationsformen von Milz-

brandbacillen verspätet. Hess fand die ersten Phagocyten bei Tauben nach Milzbrandimpfung nach 3 Stunden, Metschnikoff und ebenso auch Trapeznikoff nach 4 Stunden. Ich habe Phagocyten, wie aus Tabelle V hervorgeht, sogar noch etwas früher gefunden, ausnahmsweise ganz vereinzelte Exemplare sogar bereits nach $^1/_2$ Stunde.

Wie ist nun überhaupt das Auftreten von Phagocyten zu erklären? Erinnern wir uns, dass die als Phagocyten bezeichneten bacillenhaltigen Zellen zum allergrössten Theil sogenannte Mikrophagen sind, d. h. Leukocyten, welche Bacillen bezw. Bacillenbröckel in sich aufgenommen haben, während die sogenannten Makrophagen (d. h. bacillenhaltige, fixe Bindegewebs- und Endothelzellen), sich meist nur in den inneren Organen, an der Impfstelle aber jedenfalls meist sehr viel später und immer in geringerer Zahl finden, so liegt die Folgerung doch ganz nahe, dass zunächst Milzbrandbacillen und um die eingeführten oder gewucherten Bacillen **Leukocyten** in genügender Zahl vorhanden sein müssen, damit diese letzteren dann die Bacillen aufnehmen können, wodurch sie erst zu „**Phago**cyten“ speciell „Mikrophagen“ werden. In der That finden sich da, wo um einen Bacillenherd eine reichliche Leukocytenansammlung stattgefunden hat, auch Phagocyten, d. h. zunächst Mikrophagen reichlicher, zumal in der Grenzschicht. Mikrophagen begegnen wir daher namentlich in allen etwas langsamer verlaufenden Fällen von Infection, bei denen der Charakter einer Entzündung mit Leukocyteninfiltration ausgesprochener auftritt, so auch nach subcutaner Infection der Tauben mit Milzbrand in allen chronischer verlaufenden Fällen, sei es, dass diese schliesslich doch noch letal enden, sei es, dass sie in Genesung übergehen. Sie fehlen dagegen überall da, wo auch Leukocyten fehlen, so in der zunächst in der ersten Zeit nach der Infection noch fast zellfreien Lymphe der Impfstelle, ferner bei acutem Milzbrandödem der sehr schnell tödtlich verlaufenden Fälle.[1] Sie fehlen aber auch trotz Anwesenheit von Leukocyten, und müssen ja naturgemäss fehlen, in allen Fällen, wo der Untergang der eingeführten Milzbrandbacillen erfolgte, ehe es zu einer Leukocytenansammlung kam, also vor allem bei sehr immunen Thieren. In dieser Weise glaube ich auch zum Theil die Differenz zwischen den Resultaten bei meinen hochgradig immunen Königsberger und den viel weniger immunen Waldenburger bezw. Metschnikoff's Versuchstauben erklären zu dürfen. Da aber bei den Königsberger Tauben mikroskopisch noch degenerirte Bacillen nachweisbar waren, zu einer Zeit, wo nach meinen jetzigen Versuchen reichlichere Leukocyten zu erwarten

[1] Uebrigens kommen in beiden Fällen auch Ausnahmen vor, indem sich auch hier, allerdings aber ganz versprengte, Exemplare finden können.

gewesen wären, so nimmt es Wunder, dass auch nicht einmal auf Deckglaspräparaten von der Impfstelle Phagocyten nachzuweisen waren. Auf die Möglichkeit der Erklärung dieser Erscheinung komme ich später noch zurück.

Es fragt sich nun, wie ist zunächst das, sehr inconstante, Auftreten der Leukocyten zu erklären? Wo kommen die Leukocyten her, wodurch ist ihr Auftreten bedingt, wann treten sie auf, was wird aus ihnen? Alle diese Fragen erhalten wir beantwortet aus Cohnheim's[1] classischen Ausführungen und Experimenten.

Die Leukocyten stammen aus den Gefässen, aus denen sie nach Dilatation derselben infolge „moleculärer Alteration“ der Gefässwand, bei gleichzeitig herabgesetzter Stromgeschwindigkeit, durch Emigration (einen theils passiven, theils aber wohl auch activen Vorgang) neben flüssigen Bestandtheilen bei dem als „Entzündung“ bezeichneten Symptomcomplex ins Gewebe gelangen.[2] Mit der Stärke und Dauer des Entzündungsreizes nimmt die Intensität der Entzündung und damit die Zahl der „emigrirten“ Leukocyten zu. Als Entzündungsreiz können die mannigfachsten physikalischen oder chemischen Einwirkungen auf das Gewebe einwirken. Haben wir nun bei der Milzbrandinfection auch einen Entzündungsreiz? Da die Milzbrandaffection den Stempel einer „Entzündung“ trägt, so muss es für diese auch einen Entzündungsreiz geben. Nur ist der Charakter der „Entzündung“ bei der Milzbrandinfection an sich sehr verschieden. In den schnell tödtlich verlaufenden Fällen finden wir eine rein „seröse“ Entzündung. Bei den länger dauernden, später letal endenden oder in Genesung übergehenden Fällen, verwischt sich dieser Charakter einer serösen Entzündung mit der Dauer des Processes mehr und mehr. Es kommt zwar zu keiner wirklichen Eiterung mit Abscedirung, aber wohl zu einer starken Leukocyteninfiltration, mitunter erhält das Exsudat einen mehr fibrinösen, mitunter auch einen hämorrhagischen Charakter. Rein als Entzündungsform an sich betrachtet, sind diese letzteren Fälle gegenüber den, unter dem Bilde einer serösen Entzündung schnell tödtlich verlaufenden Fällen von Milzbrandaffection als schwerere Entzündungen zu betrachten, im Vergleich zu der relativ leichten, weniger entwickelten Form der serösen Entzündung. Rückschliessend müssen wir also annehmen, dass hier einer geringeren localen Wirkung auch eine geringere Ursache entspricht, dass also bei den schnell tödtlich unter dem Bilde einer serösen

---

[1] *Vorlesungen über allgemeine Pathologie.* Berlin 1882. 2. Aufl. Vorlesung über Entzündung.

[2] Vereinzelte ausgewanderte Leukocyten finden sich wohl auch stets in normalem Gewebe.

Entzündung verlaufenden Fällen von Milzbrand der locale Entzündungsreiz vergleichsweise geringer ist. Obwohl hier die Wucherung der lebenden Bacillen die denkbar grossartigste, ja mitunter eine schrankenlose zu nennen ist, bleibt die Entzündung auf der niedrigsten Stufe der Entzündungsformen stehen und behält den Charakter der serösen Entzündung. Wir sehen also, dass wir hier, wo wir es mit wuchernden lebenden, oder doch wenigstens vorwiegend mit lebenden Bacillen zu thun haben, der locale Entzündungsreiz verhältnissmässig gering sein muss. Nehmen wir nun aber die Fälle, wo auch zwar eine Wucherung der Milzbrandbacillen stattfindet, aber mit protrahirtem Verlauf, sei es nun, dass das Thier der Infection später erliegt oder sie siegreich übersteht! Hier finden wir Emigration und dadurch Infiltration des Gewebes mit Leukocyten, welche um so stärker und markirter auftritt, je länger der Process dauerte und — wenigstens in manchen Fällen — je cirumscripter er sich entwickelte. Ebenso können aber auch Emigration und Infiltration des Gewebes mit Leukocyten durch Injection genügender Mengen abgetödteter Bacillen (Wyssokowicz u. A.) erzeugen, ja auch mit den aus diesen extrahirten Proteïnen (Buchner u. A.). Kann man also durch abgetödtete Bacillen und aus diesen extrahirte Proteïne Entzündung (Buchner) mit Emigration von Leukocyten erzeugen, während gerade da, wo die lebenden Bacillen am üppigsten wuchern und am schnellsten tödten, diese Erscheinungen vermisst werden, so liegt, da in den chronischer verlaufenden Fällen von Milzbrandaffection, sei es, dass sie tödtlich oder mit Genesung enden, zahlreiche Milzbrandbacillen untergehen und gerade in der Nähe der Reste dieser untergehenden und untergegangenen Bacillen die stärksten Infiltrationen des Gewebes mit Leukocyten beobachtet werden, der Gedanke nahe, dass auch in diesen Fällen die Entzündungserscheinungen, speciell die Leukocytenansammlungen auf Rechnung zumeist der todten Bacillen zu setzen sind.

In gleicher Weise als Entzündungsreiz wirken wie todtes Bacillenmaterial, bezw. die daraus in Lösung gehenden Substanzen, Bacterienproteïne (Buchner),[1] auch todte Gewebszellen und daraus in Lösung gehende Stoffe, was von Cohnheim für die Nekrosen bereits gebührend

---

[1] Ich bin übrigens ganz der Ansicht Buchner's (*Centralblatt für Bacteriologie*, Bd. X, Nr. 21, S. 712—713), welcher sagt: „Dabei muss der Meinung entgegen getreten werden, als ob nur die todten Bacterien solche Proteïne auszuscheiden vermöchten; vielmehr ist anzunehmen, dass die Ausscheidung der anlockenden Proteïne aus der Bacterienzelle beginnt, sobald letztere den Höhepunkt ihrer Lebensenergie überschritten hat und in Folge schädlicher Einwirkungen, z. B. durch die schützenden Stoffe der Gewebssäfte zu kränkeln beginnt".

betont wurde.[1] Die Nekrosen aber verdanken ihre Entstehung, wenn nicht einer directen Ertödtung der Zellen durch einen zu starken Reiz, einer ungenügenden Ernährung infolge der Alteration der Gefässe. In der Wirkung auf die **Gefässe**, und nicht bloss allein auf die Leukocyten, scheint mir die Hauptbedeutung der Wirkung der todten Bacterien bezw. Zellen bezw. ihrer Extracte zu beruhen. Sie können eine echte Entzündung hervorrufen mit allen ihren Erscheinungen, wie sie uns Cohnheim geschildert. Nach den Untersuchungen von v. Limbeck, Buchner und Römer etc. rufen gekochte Bacterienculturen bezw. Bacterienextracte ausser der localen eine allgemeine sogenannte „entzündliche" Leukocytose hervor. Nach den Mittheilungen von Gärtner und Römer wird durch sie, ganz wie bei anderen Entzündungen auch, der Lymphstrom und zwar ganz colossal gesteigert. Die Lymphe ist dabei ebenfalls concentrirter eiweisshaltiger, was ausser durch Zunahme der zelligen Elemente dadurch zu erklären ist, dass — ein Punkt, auf den Löwit[2] neuerdings wieder aufmerksam machte — nach Injection solcher Stoffe ein rapider Untergang von Leukocyten „Leukolyse" (Löwit) erfolgt, eine Erscheinung, die übrigens schon Groth, ein Schüler Alexander Schmidt's, nach Injection von Leukocyten ausführlicher beobachtete.

Wie stark die Entzündung an der localen Stelle ist, hängt ab von der Menge der wirksamen Substanz und der Dauer ihrer Einwirkung, ganz wie bei jedem anderen Entzündungsreiz auch. Eine locale Entzündung wird aber natürlich ausbleiben oder schwächer ausfallen, wenn nicht nur eine locale Strecke des Gefässsystems, sondern das ganze Gefässsystem, z. B. durch eine gleichzeitige intravenöse Injection der wirksamen Substanz stärker alterirt wird. Hier findet dann an der localen Impfstelle wegen Herabsetzung des allgemeinen Gefässtonus und des Drucks keine oder eine viel geringfügigere Emigration von Leukocyten statt. Dadurch ist also auch die Gelegenheit für die Leukocyten, sich als Phagocyten zu bethätigen, verringert.[3] Man vergleiche hierzu

---

[1] Sehr häufig liegen die abgestorbenen und absterbenden Bacillen in einer total nekrotischen, eigenthümlich fädig-körnig aussehenden Masse, um welche herum sich dann ein dichter Leukocytenwall gewissermassen als Demarkationsschale findet.

[2] *Centralblatt für klinische Medicin.* 1892. Bd. XIII. Nr. 9. S. 169—170.

[3] Ausserdem wirkt eine chemotactisch wirkende Lösung auf in einer ebenfalls chemotactisch wirkenden Lösung bereits suspendirte Objecte viel schwächer chemotactisch (Pfeffer). — Diese Erscheinungen sind vielleicht auch zur Erklärung, dass ich bei meinen Königsberger Tauben keine Phagocyten fand, herbeizuziehen, da der Körper derselben gewissermassen mit Bacterienproteïnen überschwemmt wurde, da die 1 bis 3 ccm injicirter Bacteriensuspension enorm rasch zur Resorption gelangten, also mindestens ihre flüssigen Bestandtheile schneller im ganzen Körper sich vertheilten.

die sehr interessanten, scheinbar paradox ausfallenden Experimente Bouchard's.[1]

Kehren wir zurück zu unserem Ausgangspunkt, dass Phagocyten d. h. Mikrophagen nur da auftreten können, wo Leukocyten auftreten, so müssen wir also zunächst eine genügende locale Leukocytenansammlung in der Impfstelle haben, um an dieser Phagocyten zu finden. Da die Leukocyten, durch Emigration aus den Gefässen stammend, eingewandert sind (Entzündungsprocess), so muss also eine genügende Menge entzündungserregender Substanz, also z. B. todter Bacillen bezw. Zellen vorhanden gewesen sein und genügend lange gewirkt haben, um die nächstgelegenen Gefässgebiete so zu alteriren, dass der Entzündungsprocess und damit die Emigration der Leukocyten in genügendem Maasse in Gang kam.

Die ausgewanderten Leukocyten nehmen nun alle möglichen Fremdkörper in sich auf, so auch Bacillen und Bacillenreste, indem sie dieselben amöboid umfliessen. Dadurch werden sie also jetzt zu Phagocyten. Sie nehmen dieselben auf, vermöge ihrer tactilen Reizbarkeit (Massart und Bordet), früher als Klebrigkeit, Viscosität bezeichnet, d. h. ihrer Eigenschaft, sich Fremdkörpern aller Art mit ihrer grössten Fläche anzulegen und sie werden, wie es scheint, zu ihnen geführt vermöge ihrer specifischen, unter dem Namen „Chemotaxis" bekannten Reizbarkeit.

Durch die Untersuchungen von Buchner und seinen Schülern einerseits, Massart und Bordet, Bouchard u. A. andererseits wissen wir, dass diese chemotactische Reizbarkeit der Leukocyten durch Bacterien und Zellen oder deren „Extracte" bedeutend gesteigert wird. Massart und Bordet, ferner Sawtschenko, Hertwig haben die Chemotaxis zur Erklärung der localen Leukocytose und Phagocytose herangezogen. Ich glaube, dass man dies auch insofern thun darf, als die Leukocyten jedenfalls in der Nähe von chemotactisch wirkenden Körpern zurückgehalten werden, also sich sammeln. Den Hauptaccent für das Zustandekommen der localen Leukocytose und Phagocytose, damit also der Entzündungserscheinungen, glaube ich aber, müssen wir, zurückgreifend auf Cohnheim's classische Versuche und Ausführungen, auf die Betheiligung der **Gefässe** infolge einer „moleculären Alteration der Gefäss**wand**"[2] legen. Wenn Bouchard von 1) „sécrétions bactériennes qui provoquent la diapédèse und 2) sécrétions bactériennes qui empêchent la diapédèse" spricht, so lassen sich die von ihm angeführten Experimente, wie Massart und Bordet nachwiesen, viel ungezwungener und einfacher erklären, also durch eine Reizung von Gefässnerven und des vasomotorischen Centrums.

---

[1] *Actions des produits sécrétés par les microbes pathogènes.* Paris 1890.

[2] Ich erinnere hierbei daran, dass auch Baumgarten (*Pathol. Mykologie,* Bd. I, S. 108—109) eine directe Alteration der Gefässwand durch die Bacterien annahm.

Wie dem nun auch sei, die ausgewanderten Leukocyten nehmen, wie man sogar direct an lebenden Exemplaren mehrfach beobachtet hat, unter amöboiden Bewegungen Bacillen und Bacillenreste in sich auf oder umfliessen dieselben wenigstens, wenn dieselben für sie zu gross sind, so weit als möglich. Es ist lange Zeit der Punkt strittig gewesen, ob die Bacterien auch lebend aufgenommen werden, oder ob die „Phagocyten" nur todte Bacterien aufzunehmen vermögen. Nach den Untersuchungen von Lubarsch und Metschnikoff, vor allem des letzteren, dürfen wir jetzt diese Streitfrage wohl endgültig in dem Sinne entschieden sehen, dass die „Phagocyten" in der That nicht nur lebende, sondern auch virulente Bacterien aufzunehmen vermögen. Metschnikoff hatte früher die Ansicht geäussert, dass bei empfänglichen Thieren die Bacillen nur durch eine Art Giftabsonderung vor der Aufnahme geschützt blieben. Massart und Bordet[1] sagen über diesen Punkt: „Les leucocytes sont repoussés des androits envahis par les microbes pathogènes à cause de la présence de produits qui exescent sur eux une action négativement chimiotaxique." So sicher aber auch die Facta für eine positive Chemotaxis sprechen, viel weniger sicher erscheint mir die Annahme einer negativen Chemotaxis begründet,[2] obwohl ich die Möglichkeit, dass es eine solche giebt, durchaus nicht von der Hand weisen will. Damit, dass Metschnikoff nun einwandfrei nachwies, dass die Leukocyten auch lebende und virulente Bacillen aufnehmen, ist auch erwiesen, dass sie die Bacillen und Bacillenreste wie eben andere Fremdkörper auch, die ihnen gerade in den Weg kommen, ohne besondere Unterschiede zu machen, aufnehmen.

Was ist nun das Schicksal der Phagocyten und der von ihnen aufgenommenen Bacterien? Die Phagocyten gehen gerade wie die anderen

---

[1] Le Chimiotaxisme des Leucocytes et l'infection microbienne. *Extrait des Annales de l'Institut Pasteur.* 1891. p. 27.

[2] Auch Massart und Bordet bezweifeln die Beweiskraft früherer Experimente von Gabritschewski, glauben aber aus folgendem von ihnen angestellten Versuch auf eine „negative" Chemotoxis schliessen zu dürfen: Sie brachten Capillarröhrchen gefüllt mit Cultur von B. pyocyaneus und einem Zusatz von Milchsäure in die Bauchhöhle eines Kaninchens. Sie schliessen: „Les leucocytes n'entrent donc pas dans les tubes où l'acide lactique est à 1 pour 500 et à 1 pour 100. Pourtant ces tubes renferment la culture pyocyanique qui les attire fortement; si les globules blancs n'y pénètrent pas, c'est qu'à ce degré de concentration l'acide l'actique les repousse énergiquement". Hierfür scheint mir aber eine andere Erklärung möglich. Die Cultur wirkt nach Buchner positiv chemotactisch durch die in ihr enthaltenen und aus ihr in Lösung gehenden Proteïne. Diese werden durch einen gewissen Zusatz von Säure aber ausgefällt, bleiben also hier wohl ungelöst und können daher jetzt auch keine Chemotaxis mehr ausüben.

Leukocyten auch an der Stelle, wohin sie emigrirt waren, zu Grunde oder kehren wieder in den allgemeinen Lymph- bezw. auch Blutstrom zurück, um frei oder in den Organen ebenfalls zu Grunde zu gehen. Von einer weiteren Vermehrung derselben durch Theilung ist nichts sicheres bekannt; falls sie sich nicht vermehren, müssen sie also als Zellen mit beschränkter Lebensdauer untergehen. In der That deuten vielfach Erscheinungen an dem Protoplasma der Zellen selbst und ihren Kernen (Kernzerfall) darauf hin.

Die Hauptfrage, ob die Phagocyten wirklich die Milzbrandbacillen tödten und verdauen, dürfte, wie auch Petruschky[1] schon hervorhob, Metschnikoff schwer fallen, zu beweisen, nachdem er einmal zugegeben, dass die Milzbrandbacillen auch anderweitig, ohne in Zellen eingeschlossen zu sein, untergehen können. Nehmen wir nun an, dass die aufnehmende Zelle (Phagocyt) und aufgenommener Bacillus für einander vollkommen indifferent sind, so wird es, da beide eine beschränkte Lebensdauer haben, darauf ankommen, welcher Theil gerade den andern überlebt. In demeinen Fall wird also der Bacillus in der überlebenden Zelle absterben, im anderen Falle der überlebende Bacillus aus dem früher abgestorbenen und zerfallenden Phagocyten wieder frei werden. Die Reste der im Phagocyten absterbenden Bacillen und ebenso auch die Reste der schon todt aufgenommenen Bacillen gehen nun, wie man aus Präparaten schliessen darf, im Phagocyten ebenso wie auch frei der Auflösung entgegen. Man kann da ja, wenn man will, auch von einer Art Verdauung sprechen, obwohl mir persönlich der Gedanke, dass eine dem Untergang geweihte Zelle, wie solch ein bacillenhaltiger Leukocyt noch, und dazu gut, assimiliren sollte, nicht sympathisch ist. Das aufgenommene Mikrobion erweist sich aber durchaus nicht immer als ein solch harmloser Fremdkörper, der ohne Schaden vom Phagocyten, wie z. B. eine indifferente, nicht auskeimende Spore, aufgenommen wird, sondern vermehrt sich, wohl auf Kosten, jedenfalls zum Schaden des Phagocyten, welcher dadurch einem beschleunigten Untergang entgegengeführt wird. Auch dieser Fall kommt vor. Metschnikoff selbst erwähnt Fälle von Milzbrandinfection bei Tauben, bei denen er Bilder erhielt, welche es höchst wahrscheinlich machen, dass Phagocyten zerbersten, wodurch die darin zahlreich enthaltenen Milzbrandbacillen daraus frei werden. Er scheint diese Beobachtungen mehr in der Richtung aufzufassen, als ob sich die Zellen gewissermassen mit Bacillen überfressen hätten und diese Unvorsichtigkeit nun mit ihrem jungen Leben büssen müssten. Schon Koch und nach ihm Petruschky nahmen aber direct ein Auswachsen der Milzbrandbacillen

[1] Baumgarten's *Jahresbericht für 1890.* S. 162, Anm.

in den Zellen an. Diese letztere Auffassung stimmt auch mit Beobachtungen von mikrobienhaltigen Zellen bei anderen Infectionskrankheiten, Tuberculose, Lepra, Mäusesepticämie, Gonorrhoe etc. Uebrigens starb die Taube Metschnikoff's, welche den Zerfall bacillenhaltiger Zellen am ausgeprägtesten darbot, bereits am nächsten Tage an hochgradigem Milzbrand.

Wenn man den Phagocyten eine grosse Bedeutung für die Vernichtung der Milzbrandbacillen beimessen wollte, so müsste man doch erwarten, dass die Bacillen sämmtlich oder doch in überwiegender Mehrzahl von den Zellen aufgenommen würden. Dies ist nicht der Fall. Bei schnell tödtlichem Milzbrand fehlen sie ganz oder doch fast ganz; hier scheinen sie also nicht einmal den Versuch gemacht zu haben, den Körper vor den Bacillen zu schützen. Bei chronischer verlaufendem Milzbrand sind sie häufig auch fast gar nicht, oder doch nicht in einer den Erwartungen entsprechenden Menge nachzuweisen. Eine sehr grosse Zahl der Milzbrandbacillen geht aber, wie ich dies zuerst für Tauben behauptet, wie dies Sawtschenko ausdrücklich bestätigt und auch selbst Metschnikoff zugiebt, frei zu Grunde. Dasselbe bestätigen meine neueren Untersuchungen. Wie will da Metschnikoff noch beweisen, dass die von den Zellen aufgenommenen Bacillen nicht auch von selbst (oder durch die chemischen Einwirkungen der Gewebssäfte), sondern durch die Phagocyten zu Grunde gehen? Es giebt ja freilich, wenn man zu gewissen Zeiten untersucht, mitunter Bilder, in denen die Bacillen ausschliesslich oder fast ausschliesslich in überwiegender Zahl in Zellen zu liegen scheinen. Wenn man aber frühere Stadien zur Untersuchung heranzieht, so lässt sich nachweisen, dass vorher ein Untergang der freien Bacillen vorangegangen ist, sodass man die Bacillen einzig und allein aus dem Grunde nur noch intracellulär findet, weil die extracellulären bereits zu Grunde gegangen und aufgelöst sind. Ja, ich habe mitunter den Eindruck gehabt, als ob die in Zellen eingeschlossenen Bacillen vor der Zerstörung und Auflösung sogar eher geschützt seien (vielleicht, weil sie, eingebettet in den Zellen, welche specifisch dichter sind, als die Gewebsflüssigkeit, Diffusionsvorgängen mehr entzogen sind) und sozusagen in den Zellen conservirt würden. Jedenfalls scheinen sich Bacillen in Phagocyten öfter noch später zu finden, als frei. Mit den Phagocyten, welche als ausgewanderte Leukocyten mit dem Lymph- bezw. auch Blutstrom weiter transportirt werden können, werden auch die eingeschlossenen Bacillen weiter verschleppt und können, falls sie die Phagocyten überleben oder diese zerstören, durch den Zerfall derselben wieder frei werden und an zweiter Stelle einen neuen Infectionsherd erzeugen, sodass die Schützerrolle, welche man den Phagocyten für den Körper zu vindiciren beliebt, darnach in einem sehr zweifelhaften Lichte erscheint. Ich habe hier noch einige

Worte über die Makrophagen hinzuzufügen. Dieselben kommen bei subcutaner Impfung viel weniger in Betracht als die Mikrophagen. Sie nehmen aber auch eine ganz andere Stellung ein als die Mikrophagen, da es sich bei ihnen (Endothelzellen, Zellen des fixen Bindegewebes) um proliferationsfähige Elemente handelt. Bei ihnen will ich die Möglichkeit, dass sie eventuell auch aufgenommene Bacterien zu vernichten vermögen, nicht ganz von der Hand weisen. Sie treten aber meist erst in späteren Stadien nach der Infection auf und meist nicht in genügend grosser Zahl, um ihnen eine erhebliche Bedeutung für die Vernichtung der Bacterien zumessen zu müssen. Viel zahlreicher finden sie sich bei intravenöser Injection von Bakterien. Hier zeigen sich oft recht zahlreiche Endothelzellen bacillenhaltig.

Wenn ich nach den eben entwickelten Ausführungen den Phagocyten keine, zum mindesten keine irgendwie bedeutende Rolle für die directe Vernichtung der Milzbrandbacillen im immunen Taubenkörper zusprechen kann, wodurch erfolgt denn diese schnelle Vernichtung? Nachdem wir durch die Untersuchungen von v. Fodor, Nuttall, Nissen, Buchner, Behring, Charrin und Roger, Bonome, Ogata und Jasuhara, Banti, Sanarelli u. A. über das Vorhandensein einer bacterienvernichtenden Substanz im Blut, Blutserum und der Lymphe unterrichtet sind und wissen, dass die Bakterien in wirksamem Blut und Blutserum schnell zu Grunde gehen, lag der Gedanke nahe, auch für die immune Taube solche bacterienvernichtende Substanzen anzunehmen. Die Gründe, die Metschnikoff dagegen in's Feld führte, sind nicht stichhaltig (vgl. meine Ausführungen in der Einleitung). Er führte u. A. auch an, dass Nuttall angebe, ein Auswachsen der Milzbrandbacillen im Taubenblut beobachtet zu haben. Wie ich aber oben bereits auseinandergesetzt, und Metschnikoff die weiteren Ausführungen Nuttall's, wie es scheint, entgangen. Dieser beobachtete vorangehend eine Vernichtung der Milzbrandbacillen, welche nach $2^1/_2$ Stunden ihr Maximum erreicht hatte, worauf dann erst zunehmend Wachsthum und Wucherung der Bacillen erfolgte. Hier haben wir es dabei nur mit einem einzelnen dem Körper entnommenen Blutstropfen zu thun. Buchner[1] hebt aber mit Recht hervor: „Jede Volumeneinheit eines bestimmten Blutes oder Serums vermag nur eine beschränkte Zahl von Bacterien bestimmter Art zu tödten.“ Im Körper liegen die Chancen für eine Vernichtung der Bacterien viel günstiger, da hier durch die Circulation die Bacterien mit immer neuen Mengen der wirksamen

---

[1] Bacteriologisches vom VII. internationalen Congress für Hygiene und Demographie zu London. 10 bis 17. August 1891. Section für Bacteriologie. Referat im *Centralblatt für Bacteriologie*. 1891. Bd. X. Nr. 21. S. 711.

Substanz in Berührung kommen können. Ungünstig werden die Chancen hier dagegen wieder, wenn mehrere Bacillen an eine und dieselbe Stelle gerathen (Buchner). „Es wird die umgebende geringe Quantität von Serum, wenn sie nicht fortwährend rasch erneuert wird, sehr leicht ungenügend sein können zur Tödtung virulenter Bacillen. Die Folge ist dann umgekehrt eine Zerstörung der labilen Schutzstoffe in dem zunächst umgebenden Serum und damit eintretende Vermehrung der Anthraxbacillen. Es bildet sich ein localer Infectionsherd, und von da aus erfolgt durch weitere analoge Vorgänge unaufhaltsam die Infection des ganzen Organismus. Auf diese Weise erklärt sich das scheinbar so paradoxe, von Lubarsch erhaltene Resultat, dass extravasculäres Kaninchenblut weit mehr Authraxbacillen zu vernichten vermag. als andererseits zur Tödtung des Thieres bei Injection in den Kreislauf erfordert werden.“[1]

Ich möchte dieser Erklärung Buchner's durchaus nicht ganz ablehnend gegenüberstehen. Gerathen mehrere Bacillen an eine Stelle, so sind sie zusammen schon als eine dickere **Schicht** aufzufassen und sind als solche (vgl. Geppert's Untersuchungen über den Einfluss der Dicke der Schicht) schwerer zu desinficiren, zumal die angreifbare Oberfläche bei Zunahme der Masse abnimmt.

Weiteren Unternehmungen muss es vorbehalten bleiben, die von Nuttall beschriebene Milzbrandbacterienvernichtende Eigenschaft des Blutes und Blutserums der immunen Taube zu bestätigen und genauer zu erforschen; desgleichen ob sich auch ähnliche giftzerstörende Eigenschaften darin nachweisen lassen werden, wie sie zuerst von Kitasato und Behring für Tetanus und Diphtherie entdeckt wurden. Allerdings sind wir über das Milzbrandgift noch viel weniger unterrichtet als über das Tetanus- und Diphtheriegift. Wir brauchten sogar gar keine Milzbrandbacillen vernichtende Substanz. Es würde ein vom Körper des immunen Thieres ausgehender Einfluss, in Folge dessen nur die Weiterentwickelung der Milzbrandbacillen gerade wie auf einem ungünstigen Nährboden (Assimilationstheorie Baumgarten's) ausbliebe. Die eingeführten Milzbrandbacillen würden dann von selbst absterben und aufgelöst werden. Ich erinnere dabei an die Thatsache, dass man Bacterienzellen nach Buchner mit Hülfe von Alkali leicht in Lösung bringen kann. Bei manchen Bacterienculturen genügt das blosse Kochen der Cultur, um die Bacterien in der Culturflüssigkeit selbst zu lösen. Bei anderen erfolgt

[1] Buchner. Referat im *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. X. Nr. 21. S. 711. — Vergl. auch Buchner's Ausführungen in „Die neuen Gesichtspunkte in der Immunitätsfrage“. *Fortschritte der Medicin.* 1892. Nr. 10 u. 11.

die Lösung leichter oder überhaupt erst nach Zusatz von Alkali, und zwar oft schon in der Kälte. Vielleicht wirken in diesem Sinne auch die alkalisch reagirenden Körpersäfte lösend und auslaugend auf das Protoplasma todter oder degenerirender Bacterien ein. Ich möchte dabei an die frühere Hypothese Behring's[1] erinnern, nach der die Ratten immun gegen Milzbrand seien, weil ihr Blutserum sehr stark alkalisch reagire. Wenn nun auch heute wohl Niemand mehr in dieser starken Alkalescenz des Rattenserums die alleinige Ursache der Immunität suchen wird, so möchte ich doch darauf hinweisen, dass man in der alkalischen Reaction der Körpersäfte vielleicht einen Hülfsfactor bei der gänzlichen Vernichtung eingeführter fremder Mikrobien in dem von mir eben erwähnten Sinne annehmen dürfte.

Die vorstehenden Untersuchungen habe ich in dem seiner Zeit meiner Leitung unterstellten Laboratorium der Dr. Brehmer'schen Heilanstalt zu Görbersdorf i./Schl. ausgeführt. Sie waren, wie sich aus den beigefügten Versuchsprotocollen ergiebt, bereits 1891 vor meinem Weggang von Görbersdorf abgeschlossen. Aus äusseren Umständen verzögerte sich aber ihre Veröffentlichung bis jetzt. Dem liebenswürdigen Entgegenkommen der Direction der Dr. Brehmer'schen Heilanstalt einerseits und meines hochverehrten Lehrers und Chefs, Hrn. Prof. Baumgarten, andererseits, habe ich es zu danken, dass dieselbe nunmehr an dieser Stelle erfolgen konnte. Es sei mir gestattet, hiermit Beiden für das freundliche Interesse, das sie an meiner Arbeit nahmen, auch öffentlich meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

---

[1] *Centralblatt für klinische Medicin.* 1888. Nr. 28.

Tabelle I.

Nr.	I. Impfung	Ausfall der I. Impfung	II. Impfung	Ausfall der II. Impfung	III. Impfung	Ausfall der III. Impfung
183	Den 6./XI. 1889 0·2 ccm Anthraxbouillon rc. unter die Brusthaut rechts	† 25./XI. 1889 Septicämie	—	—	—	—
184		~ = 224	0·5 ccm Anthraxbouillon rc. + 0·5 ccm 1 procentige Tetrahydro-β-naphtylamin subcutan	† 6./XII. 1889 hämorrhag. Anthrax	—	—
185		~ = 225		~ = 295	Den 21./IV. 1890 1 ccm Meerschweinchenmilz-brandmilzsuspension subcutan	getödtet nach 1 Std.
186		~ = 226		~ = 296		getödtet nach 2 Std.
187		~ = 227		~ = 297		getödtet nach $3^1/_2$ Std.
188		~ = 228		~ = 298		getödtet nach 24 Std.
189		~ = 229		~ = 299		Controle † Octbr. 1890
190		~ = 230	Den 31./XI. 1889 0·5 ccm Anthraxbouillon rc. allein, Controle subcutan	todtgehackt den 13./V. 1890		
191		~ = 231		~		
192		~ = 232		~		
193		~ = 233		~		
194		~ = 234		~		

Tabelle II.

Nr.	I. Impfung	Ausfall der I. Impfung	II. Impfung	Ausfall der II. Impfung
466	Den 4./V. 1891 ca. 9h 30 bis 9h 45 je 0·5 ccm 1 täg. H. C. Anthraxagarresuspension in Bouillon tief in den linken Brustmuskel.	† 4./V. 1891 1h 30 traumat. Darmperforat.	—	—
467		† 4./V. 1891 5h 30 traumat. Darmperforat.	—	—
460		todt gefund. 7./V. 91 Anthrax	—	—
456		todt gefund. 8./V. 91 Anthrax	—	—
463		todt gefund. 9./V. 91 Anthrax	—	—
462		todt gefund. 12./V. 91 Anthrax	—	—
458		todt gefund. 30./V. 91 Septicämie	—	—
457		~	12./VI. 91 12h 0	getödtet 12./VI. 1891 4h 0
459		~	12./VI. 91 12h 15	getödtet 16./VI. 1891 11h 15
461		~	17./VI. 91 11h 30	getödtet 19./VI. 1891 6h 0
464		~	20./VI. 91 11h 15	getödtet 23./VI. 1891 10h 0
465		~	20./VI. 91 11h 15	getödtet 23./VI. 1891 5h 0

~ bedeutet ohne Erfolg geimpft.

Tabelle III.

Nummer	I. Impfung	Ausfall der I. Impfung	II. Impfung	Ausfall der II. Impfung
480	Den 27./V. 1891 0·2 ccm Anthraxagarresuspension (3täg.) in Bouillon subcutan	todt gefund. 30./V. 91 Anthrax	—	—
485		todt gefund. 30./V. 91 Anthrax	—	—
484		todt gefund. 1./VI. 91 Anthrax	—	—
479		~	I[1] 290 23./VI. 91 9^{h} 30	300 getödtet 25./VI. 1891 10^{h} 0
481		~	II 330 23./VI. 91 9^{h} 45	300 getödtet 25./VI. 1891 2^{h} 15
483		~	I 360 25./VI. 91 9^{h} 30	370 getödtet 27./VI. 1891 6^{h} 0
486		~	II 355 25./VI. 91 9^{h} 45	340 getödtet 28./VI. 1891 9^{h} 0
488		~	I 350 27./VI. 91 11^{h} 30	340 getödtet 30./VI. 1891 10^{h} 0
489		~	II 390 30./VI. 91 11^{h} 45	390 getödtet 30./VI. 1891 5^{h} 30
487		~	I 360 30./VI. 91 9^{h} 15	350 getödtet 1./VII. 1891 4^{h} 30
482		~	I 340 2./VII. 91 6^{h} 45 Morgens	350 getödtet 2./VII. 1891 7^{h} 45

[1] Die römischen Ziffern I resp. II in der mit „II. Impfung“ bezeichneten Colonne bedeuten, dass die Impfung mit ein- resp. zweitägigen Culturen von „homogen“ gezüchteten Milzbrand (H. C.) ausgeführt war. Die Anfangs- und Endgewichte der Taube bei der II. Impfung, in Grammen ausgedrückt, sind durch arabische Ziffern wiedergegeben.

Versuchsprotocolle.

Taube 460

erhält am 4./V. 1891 9 Uhr 30 Min. 0·5 ^{ccm} 1 tägige Anthrax-Agarreinculturauspension tief in den linken Brustmuskel.

Die Taube sitzt in der Folge zusammengezogen da und wird am 7. V. 1891 Morgens todt gefunden (ca. 3 Tage).

Section: Haut an der Injectionsstelle etwas livide verfärbt; colossales Milzbrandödem von der linken Brustseite aus bis zum Unterbauch und auf die rechte Brust übergreifend. Der ganze linke Brustmuskel ist von Milzbrandödem durchsetzt, feuchtglänzend auf Durchschnitt und schwarzrothfleckig. Leber etwas gelbfleckig. Innere Organe blutreich.

Vom Milzbrandödem angelegte Strichculturen ergeben reichliche Milzbrandcolonieen in Reincultur.

Mikroskopisch:

A. Deckglaspräparate. a) nach Gram-Günther mit Picrocarminvorfärbung gefärbt. Colossale Mengen von Milzbrandbacillen. Sehr viele Zellen, vor Allem Kerne zerfallener rother Blutkörperchen. Häufig sieht man diesen Milzbrandbacillen anliegen. Viel seltener sind die heller, röthlich gefärbten weissen Blutkörperchen. Auch diesen liegen mitunter Milzbrandbacillen an. Aber nirgends sind deutliche Bilder zu sehen, dass sie wirklich in den Zellen liegen. Die Milzbrandbacillen sind im Ganzen (2 Präparate) sehr schlecht gefärbt, körnig; oft sieht man in dem nur noch hell angedeuteten Bacillus einen centralen gekörnten Faden von dunkelblauer Farbe. Die Gliederung ist deutlich. Auch finden sich Involutionsformen. Häufig sind Geflechte aus sehr langen Bacillenfäden.

b) nach Löffler. Die Färbung bestätigt so ziemlich das mit der Gram-Günther'schen Methode erhaltene Bild. Die Bacillen sind im Ganzen deutlicher gefärbt, aber ähnlich wie dort mit Körnchen (diese oft purpurröthlich) und vielfach nicht mehr rein blau, sondern schmutzig violett. Involutionsformen sind nicht ganz selten. Häufig sind sehr lange Fäden, auch wohl Fadengeflechte. Sogar Andeutung von Spirulinenbildung. Ganz normale rein blau gefärbte Milzbrandbacillen selten (bis 3 — 4 Glieder). Häufig sieht man Bacillen auch Leukocyten (die hier deutlicher gefärbt sind, als nach Gram-Günther) anliegen; doch sind keine sicheren Bilder, dass einige in den Zellen liegen. Häufig sieht man in längeren Bacillenfäden nur stellenweise noch wohlerhaltene Bacillenstücke stecken, während der Rest schlauchförmig gequollen ist. In manchen Bacillen sind auch helle, ziemlich scharf begrenzte ovoide Flecke (wie bei Sporenanlage) bemerkbar.

B. Schnitte. Haut. In der Subcutis findet sich hochgradige Erfüllung der erweiterten Gefässe mit rothen Blutkörperchen ohne Milzbrandbacillen in den Gefässen. Ziemlich reichliches subcutanes Oedem, schon durchsetzt mit, nicht sehr zahlreichen, Leukocyten. Darin liegen, ziemlich regellos zerstreut, aber frei, zahlreiche Milzbrandbacillen, grösstentheils gut erhalten, aber auch einige mit Zeichen von verschieden weit fortgeschrittener Degeneration. An anderen Stellen finden sich dazwischen viel körnige

Massen und Schatten von untergegangenen Milzbrandbacillen. — Die Hauptmasse der Milzbrandbacillen lagert als dichte Schicht an der Grenze zwischen Subcutis und Muskel unter der Fascie und schickt von dort aus Ausläufer zwischen die Muskelbündel, dieselben umspannend, in die Tiefe. Die Muskelbündel zeigen nur noch zum Theil Querstreifung, meist nur noch deutliche Längsstreifung. Zwischen den grossen Ansammlungen von Milzbrandbacillen, welche zwischen die Muskelbündel in die Tiefe gewuchert sind, finden sich noch zahlreiche rothe Blutkörperchen, kenntlich an den länglichen Kernen; weisse Blutkörperchen sind spärlich. Die Bacillen liegen frei, wenigstens ist ein Nachweis derselben innerhalb von Zellen nirgends sicher zu führen. Sie sind ganz überwiegend wohl erhalten, wenn auch etwas verkrümmt, doch zeigen auch viele Zerfall, Bröckel. Sie liegen einzeln oder in kurzen Verbänden. An einigen Exemplaren ist eine Andeutung einer Art Kapsel zu sehen.

Leber: Acini fast nur im Centrum gut gefärbt, hier auch theilweise Infiltration mit Leukocyten. Starke Injection der Capillaren. Milzbrandbacillen sehr spärlich. Hier und da nur Bröckel von solchen, meist zusammenliegend, frei wohl auch in Zellen(?).

Nieren: Kernfärbung besser als in der Leber, aber auch schlecht. Die Harnkanälchen sind meist mit einer gelblich körnigen Masse erfüllt, die Gefässe gedrängt voll mit rothen Blutkörperchen. Bröckel von Milzbrandbacillen sind sehr spärlich. In den Blutgefässen jedoch hin und wieder, stellenweise häufiger, einzelnliegende Bacillen oder kurze Fäden. An einigen Stellen Blutungen, mit denen auch Bacillen ins Gewebe gedrungen sind. Auch hin und wieder degenerirende Bacillen. Untersuchung von Milz und Lungen fehlt.

Taube 480

erhält am 27./V. 1891 0.2 ^{ccm} einer Suspension einer 2 tägigen Agarcultur von Anthrax H. C. subcutan unter die Haut, am 28./V. ziemlich starke Infiltration, Röthung mit Schwellung an der Injectionsstelle, welche sich heisser als die Umgebung anfühlt. Die Infiltration nimmt allmählich zu. Am 30./V. 1891 Morgens wird die Taube todt gefunden (ca. 3 Tage).

Section: Brust beiderseits über dem Pectoralis ziemlich stark geschwollen. Mässiges Oedem des Unterhautzellgewebes links; ziemlich starkes gelblich klares, zitterndes Oedem der linken Schenkelfalte. Brustmuskel stellenweise schwarzrothfleckig. Leber dunkelröthlich. Milz auf über das Doppelte vergrössert. Nieren ziemlich dunkel. Lungen anscheinend normal. — Nicht sehr zahlreiche Milzbrandcolonieen auf Platten mit verzögertem Wachsthum.

Mikroskopisch:

A. Deckglaspräparate (nach Löffler). Zahlreiche Kerne von zerfallenen rothen Blutkörperchen. Leukocyten nicht sehr zahlreich, fast alle zerfallen und ausgestrichen, nur vereinzelte wohlerhaltene. Milzbrandbacillen zahlreich, einzelne typisch, blau; auch mehrgliedrige Fäden. Oft violette gequollene Degenerationsformen, auch mit ausgefallenen Gliedern. In einem Präparat auch zahlreiche rothviolettkörnige Plasmazellen, theilweise Bacillen umfliessend.

B. Schnitte (Picrocarmin, Gram-Weigert). Haut. Sehr geringes Oedem in der Subcutis, theilweise mit Leukocyten infiltrirt, wohl auch mit gewucherten fixen Bindegewebszellen. Darin zerstreute, meist gut gefärbte, aber oft leicht gekrümmte Bacillen. Reichliche Erfüllung der erweiterten Gefässe der Cutis mit rothen Blutkörperchen. Im Muskel sind ganze Gruppen von Muskelbälkchen mit einem Netzwerk von dichten Zügen von Milzbrandbacillen umzogen, welches so stark ist, dass schon makroskopisch der Muskel ein schwärzliches Maschenwerk zeigt. Die Bacillen liegen frei, dicht gedrängt. theilweise auch mit (namentlich rothen) Blutkörperchen untermischt. Die Muskelsubstanz zwischen dem Maschenwerk der sie umspinnenden Milzbrandwucherung ist in kleine Segmente zerfallen. Unter diesen zeichnen sich einige besonders durch Homogenität, wachsigen Glanz und Festhalten des Picrocarmins aus. Die Gefässe strotzend erfüllt; stellenweise Blutungen und Leukocyteninfiltration.

Leber: Starke Füllung der Gefässe und Capillaren. Fast gar keine Milzbrandbacillen nachweisbar.

Milz: In Gefässen theilweise auch starke Gefässfüllung, aber weniger deutlich hervortretend. Milzbrandbacillen fast nur in den Follikeln und zwar in lockeren Haufen, welche sternförmig oder colonieartig angeordnet sind; hier zahlreich und fast alle wohlerhalten.

Lungen: Blutgefässe strotzend gefüllt. Theilweise mehr oder weniger umfangreiche Hämorrhagien. Ziemlich zahlreiche Milzbrandbacillen, wohl erhalten, grossentheils in den Capillaren und Blutgefässen. Von den Gefässen aus gehen sie auch in die Hämorrhagien über. Theilweise bilden sie ziemlich lange Fäden, oft parallel gelagert zu eigenthümlich hieroglyphenartigen Schnörkeln und Figuren angeordnet. Manche sind auch spirillenartig, wellig. Eingesprengte Knötchen von lymphoidem Gewebe, vergrössert, ohne Milzbrandbacillen, aber mit Kohlepartikelchen.

Nieren: Sehr spärliche Bacillen, zahlreich in der Kapsel, frei, theilweise auch degenerirt, in Gefässen und Capillaren.

Taube 485

erhält am 27./V. 1891 0·2 ccm Suspension von 3 tägiger Agarcultur von Milzbrand H. C. subcutan unter die linke Brusthaut. Am 28./V. 1891 bereits starkes Oedem der Infectionsstelle, welches bis zum Tode zunimmt. Die Taube wird am 30./V. 1891 Morgens todt gefunden (ca. 3 Tage).

Section: Colossale pralle Anschwellung der rechten und namentlich der linken Brust. Geringes subcutanes Oedem. Aber der ganze Brustmuskel ist beiderseits ödematös durchtränkt und schwarzrothfleckig. Leber schwärzlichroth, vergrössert. Milz auf das Doppelte ihrer Grösse vergrössert, blassroth, morsch. Nieren blass. Lungen: eine Partie der linken Lunge schwarzroth.

Auf Platten zahlreiche Milzbrandcolonieen.

Mikroskopisch:

A. Deckglaspräparate. Im Ausstrich aus verschiedenen Stellen des Oedems zahlreiche Bacillen, grossentheils degenerirt, im Allgemeinen dünn.

Auch Involutionsformen. Zellen in einigen Präparaten fast fehlend. In anderen finden sich nicht selten rothviolette unregelmässig geformte grosse Plasmazellen(?) mit grossem bläschenartigen Kern, Bacillen theils umfliessend, theils schon (mit oft noch gut erhaltenen) Bruchstücken von solchen im Innern. Leukocyten blau, ohne Bacillen.

B. Schnitte. (Picrocarmin, Gram-Weigert). Haut: Cutis und Subcutis wenig verdickt. Ueber der Muskelfascie eine flache dichte Milzbrandbacillenschicht: Oedem mit colossal zahlreichen Bacillen, dicht infiltrirt mit Zellen. Unter der Fascie beginnt die Hauptwucherung der Milzbrandbacillen, in netzförmigen Zügen in die Tiefe gehend und die Muskelbalken umspinnend. Die Muskelfasern sind grossentheils schollig zerfallen. Zu notiren ist ferner die reichliche Erfüllung der Gefässe mit rothen Blutkörperchen bis zur Bildung von Hämorrhagien, welche das Unterhautzellgewebe und namentlich den Muskel infiltriren. Die Milzbrandbacillen liegen stellenweise in äusserst dichten Haufen, ganz colonieenartig oder dicke, wurstartige, borstige Geflechte bildend, alle frei und sehr gut gefärbt. Degenerirte Formen sind kaum vorhanden.

Leber: Strotzende Füllung der Gefässe bis zu Blutungen. Milzbrandbacillen hier und da, einzeln oder in parallelen Zügen in den Capillaren, theils wohlerhalten, theils zerbröckelnd, alle frei, mitunter auch vereinzelte in grösseren Gefässen.

Milz: Milzbrandbacillen fast nur herdweise in Follikeln, dann aber mehr oder weniger zahlreich in lockeren Haufen, welche sich aus unregelmässigen Zügen zusammensetzen. Meist wohlerhalten, aber auch zahlreiche körnig zerfallend und zerbröckelnd.

Lunge: Colossale Füllung der Gefässe bis zu vielfachen starken Hämorrhagien in die Alveolen. Sehr zahlreiche, meist wohlerhaltene Milzbrandbacillen, wohl meist in Capillaren, auch mit dem Blute ins Gewebe austretend.

Nieren: Sehr spärliche Milzbrandbacillen, meist ganz vereinzelt, oft verkrümmt und degenerirt, aber frei; in Gefässen und Capillaren oder daraus hervorgegangene Hämorrhagien.

Taube 456,

grau, wird am 4./V. 1891 mit $^1/_2$ ccm einer Suspension von 1 tägiger Agarcultur H. C. in Bouillon tief in den linken Brustmuskel injicirt. In den nächsten Tagen entwickelt sich ein starkes Oedem. Am 8./V. 1891 todt gefunden (ca. 4 Tage).

Section: An der Injectionsstelle hochgradiges Milzbrandödem der ganzen linken Brust und auf den Unterleib übergreifend. Der Brustmuskel darunter ist ganz ödematös durchtränkt und hämorrhagisch. Leber gelbbraun, etwas rothfleckig. Lunge ziegelroth, sonst anscheinend normal. Unterleibsorgane hyperämisch.

Mikroskopisch:

A. Deckglaspräparate aus verschiedenen Stellen des Oedems. In zwei nach Löffler gefärbten Präparaten Milzbrandbacillen fast vermisst, reichlich zeigten sich dagegen Leukocyten und rothe Blutkörperchen. Von

zwei nach Gram-Günther gefärbten Präparaten waren in einem Präparate lauter schattenhafte Bacillen, im anderen die Bacillen dagegen deutlicher. Dieses wird zum zweiten Male und zwar mit Löffler'schem Methylenblau gefärbt und zeigt jetzt sehr viele Milzbrandbacillen deutlicher, etwas körnig gefärbt, auch Involutionsformen. Die meisten Bacillen sind violett, die überwiegende Mehrzahl frei, ganz vereinzelte auch in Zellen. Die meisten sind kurz, doch finden sich auch längere Fäden. Im Allgemeinen sind sie mässig dick, oft Glieder ausgefallen, oder nur noch leere Hüllen. Daneben selten nur eingliedrige, oft doppelt so dicke typische Exemplare.

B. Schnitte. Haut: Mässig starkes Milzbrandödem, stellenweise hochgradiger. Die Wucherung der Milzbrandbacillen in der Subcutis ist fast ganz beschränkt auf eine dichte Lage in dem subcutanen Zellgewebe oberhalb der Muskelfascie. Die Bacillen liegen in den Maschen des Netzwerkes der gequollenen Bindegewebsfibrillen (und elastischen Fasern?), ihre Anhäufung ist stellenweise von einer kernlosen Zone umgeben. Von ausgesprochener Leukocyteninfiltration ist nichts zu bemerken. Starke Füllung der Hautgefässe, die betreffenden Gefässe sind jedoch frei von Milzbrandbacillen. Im Muskel stellenweise Kernschwund mit weiteren Degenerationserscheinungen. Die Milzbrandbacillen sind stellenweise sehr zahlreich, an einigen Stellen, namentlich von einzelnen Präparaten gut erhalten, an anderen Stellen aber grösstentheils körnig zerfallend und fast durchweg mehr oder weniger degenerirt, meist noch deutlich gegliedert (1—4 Glieder).

Leber: Bacillen äusserst spärlich, frei, theilweise degenerirt. Starke Gefässfüllung, stellenweise Blutungen.

Milz: Bacillen spärlich, zerfallend und nicht auf allen Schnitten; nur in der Kapsel zahlreicher, vor Allem reichlich im lockeren Zellgewebe, und hier auch wohlerhalten.

Niere: Ganz vereinzelte, mässig wohlerhaltene Bacillen; starke Füllung der Gefässe.

Lunge: Bacillen meist einzeln liegend, doch fast auf jedem Gesichtsfeld einige bis zahlreiche, meist wohlerhalten, doch etwas verkrümmt; theils mässig kurz, theils gewundene kurze Fadenstücke bildend, alle frei. Einzelne degenerirt, zerbröckelnd. Die Gefässe sind meist stark mit rothen Blutkörperchen erfüllt. Stellenweise grössere Blutaustritte, Alveolen mit rothen Blutkörperchen erfüllend. Die Bacillen liegen zumeist in den Capillaren, dann wohl auch in paarweisen Zügen angeordnet, oder regellos frei im extravasirten Blut.

Taube 484

erhält am 27./V. 1891 0·2 ccm Suspension einer 3 tägigen Agarcultur H. C. in Bouillon subcutan unter die linke Brusthaut. Am 28./V. 1891 mässige Schwellung der Impfstelle; dieselbe ist blass. Die Schwellung nimmt immer mehr zu. Am 1./VI. 1891 wird die Taube todt gefunden.

Section: Die linke Brustseite ist ziemlich stark geschwollen. Der ganze linke Brustmuskel ist auf Durchschnitt rothgelbfleckig, fast speckig, feuchtglänzend, morsch. An den Schenkelfalten beiderseits und am Unter-

bauch ein sehr starkes sanguinolentes Oedem. Leber vergrössert, grauröthlich, fleckig. Die Milz ist vergrössert, bohnengross, mürb. Lungen und Nieren anscheinend normal.

Platten aus dem gelblich speckigen Brustmuskel sind noch nach 6 Tagen (bei 37⁰) steril. Aus dem Oedem werden dagegen reichlich Milzbrandcolonieen erhalten.

Mikroskopisch:

A. Deckglaspräparate von 4 verschiedenen Stellen des Oedems bezw. Brustmuskels. a) mässig zahlreiche Milzbrandbacillen. Neben spärlichen wohlerhaltenen, dunkelblauen, typischen Milzbrandbacillen mit Dellen finden sich häufiger violette, theilweise mehr oder weniger gequollene; einige von diesen sind auch hirtenstabartig gekrümmt. Auch finden sich einige vacuolär degenerirte Exemplare, sowie einige Involutionsformen. Das Präparat ist mässig zellreich (hauptsächlich rothe Blutkörperchen, bezw. deren Kerne).

b) Das Präparat ist arm an Zellen, diese grossentheils verstrichen. Die Milzbrandbacillen sind spärlich, überwiegend typisch, dunkelblau, daneben auch degenerirte und gequollene; auch verkrümmte Formen, alle frei. Der Grund des Präparates ist gebildet aus einer blassen, blauen, fädigen Masse, welche den Anschein erweckt, als ob sie aus Resten von verstrichenen Zellen und den ganz blassblau gefärbten schlauchartigen Resten todter Milzbrandbacillen bestände.

c) Das Präparat zeigt einen mehr oder weniger dichten fleckigen, röthlichvioletten Untergrund, welcher den Anschein erweckt, als ob man es mit dem Ausstrich von Resten zerfallener Zellen und Zellkerne zu thun hätte. Verhältnissmässig wenige wohlerhaltene Zellen (gross, unregelmässig blaugefärbt, mit 1—2 verwachsenen violetten Kernen). Ziemlich häufig sind darin 1—2—6 Milzbrandbacillen bezw. deren violette Reste. Die Bacillen selbst sind fast durchgehends scharf gefärbt, aber etwas gequollen, nicht immer ganz scharf contourirt, auch freie Bacillen, ferner Degenerationsformen.

d) Sehr spärliche Zellen. Spärliche Milzbrandbacillen, meist typisch.

B. Schnittpräparate. Haut: Ein sehr buntes Bild. Hochgradiges Milzbrandödem, colossale strotzende Füllung aller Gefässe bis zur Extravasation. Die Bacillen sind massenhaft, aber sehr ungleich gefärbt. Schon bei schwacher Vergrösserung sieht das Präparat gescheckt aus, mit hellvioletten bis tief schwarzblauen Flecken in Subcutis und Muskel durchsetzt, entsprechend den Wucherungen der Milzbrandbacillen. Diese finden sich hauptsächlich in dem Oedem oberhalb der Muskelfascie, in den Lymphspalten, die Bindegewebsfaserbälkchen auseinanderdrängend und ferner unterhalb der Muskelfascie zwischen die Muskelbalken eindringend und diese in dichten Zügen umspinnend. Die Muskelfasern befinden sich theilweise in scholligem Zerfall, theilweise auch im Beginn der Regeneration, dazwischen auch stellenweise Blutungen und zellige Infiltration. Nur an wenigen Stellen (bei schwacher Vergrösserung schwarzblau) sind die Milzbrandbacillen noch wohlerhalten, dabei auffallend dick. Meist erscheinen sie körnig zerfallend. In (durch das Picrocarmin) rothgefärbten Schläuchen stecken noch einige mehr oder weniger zahlreiche schwarzblaue Körner, mitunter nur noch an den dadurch

knotig erscheinenden Enden des ehemaligen Bacillus.[1] An anderen Stellen sieht man nur noch ganz blass rosa bis violettgefärbte schattenhafte Fäden. Die Bacillenliegen dabei meist in dichten fädigen Knäueln oder unordentlichen Fadenwirren dicht zusammengeballt. Im Oedem liegen sie theilweise auch vereinzelt, ebenso degenerirt. In ihrer Nähe sind oft überhaupt keine Zellanhäufungen zu bemerken. An anderen Stellen hat dagegen in der Umgebung eine Zellanhäufung stattgefunden, und hier sieht man auch Bilder, welche. obwohl das Verhältniss zwischen Zellen und Bacillen nicht ganz sicher klarzustellen ist, doch nach Analogie mit Befunden an Deckglaspräparaten nicht wohl gut anders gedeutet werden können, als dass es sich um mit Bacillen beladene Zellen handelt. Die überwältigend grosse Mehrzahl, auch der degenerirten Bacillen liegt, wie schon erwähnt, durchaus frei und stellenweise ohne dass in der unmittelbaren Nähe Leukocyten überhaupt nur nachzuweisen seien.

Leber: Bacillen sehr spärlich, in den peripherischen Abschnitten etwas reichlicher; alle frei, grösstentheils gut gefärbt. Die Acini zeigen fast nur noch im Centrum eine gute Kernfärbung. Die Gefässe sind mit rothen Blutkörperchen dicht erfüllt.

Milz: Bacillen im Ganzen spärlich, einzeln zerstreut, doch finden sich auch dichtere sternartige Herde. Die Bacillen sind theils wohlerhalten, meist kurz oder kurze wellenförmig gewundene Fadenstücke bildend, theils auch degenerirt. Die meisten liegen frei, doch scheinen einige auch in Zellen zu liegen.

Niere: Bacillen spärlich, in den centralen Partien meist einzeln, in der Peripherie wohl auch paarweise angeordnet und zu mehreren vereint, fast nur in Capillaren und grösseren Gefässen. Diese mit reichlichen rothen Blutkörperchen dicht erfüllt. Bacillen meist wohlerhalten, doch auch degenerirende schlecht gefärbte und Bröckel in Häufchen, alle frei.

Lungen: Milzbrandbacillen äusserst reichlich, meist in Capillaren oder den stark gefüllten Blutgefässen und Extravasaten. Sie liegen frei, sind fast alle sehr wohlerhalten, meist nicht einzeln, sondern in paarweisen gewundenen Zügen angeordnet.

Taube 463,

braun, erhält am 4./V. 1891 0·5 ^{ccm} Bouillonsuspension einer 1 tägigen Agarcultur von homogenem Anthrax tief in den linken Brustmuskel. Bereits am nächsten Tage Schwellung der linken Brust, sich immer mehr ausdehnend. Am 9./V. Morgens wird die Taube todt vorgefunden.

---

[1] Diese Bilder erinnerten mich lebhaft an die von Koch (*Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*, Bd. I, S. 44, Tab. VII, Nr. 39) abgebildeten feinen und ausserordentlich zierlichen Bacillen, „welche dadurch ausgezeichnet sind, dass in ziemlich regelmässigen Abständen dunkler gefärbte Punkte eingelagert sind". Er fand alle möglichen Uebergänge von Bacillen, in denen diese Punkte kaum angedeutet sind, bis zu solchen, in denen die Bacillensubstanz fast verschwunden, dagegen die dunklen Punkte sehr ausgesprochen hervortreten. Sollte es sich auch in dem Koch'schen Fall vielleicht nicht um fremde Bacillen, sondern um diese eigenthümliche Degenerationsform von Milzbrandbacillen gehandelt haben?

Section: Auf der linken Brustseite hochgradigstes Milzbrandödem, den ganzen Brustmuskel durchsetzend. Derselbe sieht stellenweise gelblich, scheckig aus. Ueber der untersten Muskellage zieht sich eine ca. $^1/_2$—2 mm dicke gelbe Schicht hin. Unterhalb dieser ist der Muskel etwas weniger gelblich verfärbt, sehr morsch. Leber etwas gelbfleckig. Unterleibsorgane im Uebrigen hyperämisch. Milz von der Grösse einer starken Bohne, grauroth. Lungen ziegelroth.

Mikroskopisch:

A. Deckglaspräparate von verschiedenen Stellen. α) Aus dem Oedem. 1. Mit Löffler's Methylenblau gefärbt. Mässige Menge von Milzbrandbacillen. Typische blaue schmälere und voluminösere gequollene, dazu auch längere violette. Oft deutliche Involutionsformen; viele schmale blassblaue Schatten von todten Bacillen. Reichliche ausgestrichene fädige Massen (Fibrin?). Zellen spärlich, einkernig, sehr selten mehrkernig. Selten sind einige Zellen mit Bacillen, doch kommen deutlich solche Formen vor.

2. nach Gram-Günther. In einem Präparate gar keine oder stellenweise schattenhafte Bacillen. In anderen zahlreiche, aber schwach gefärbte. Bei einer zweiten Färbung mit Ehrlich's Gentianaviolett in der Wärme und vorsichtiger Entfärbung mit Alkohol, erweist sich die Entfärbung als unvollkommen, da auch noch Kerne violett gefärbt geblieben sind. Jetzt sind aber äusserst zahlreiche Bacillen dadurch noch sichtbar gemacht, meist kurz, ohne scharfe Contouren. Zellen ziemlich zahlreich, so vor Allem Kerne von rothen Blutkörperchen, auch zahlreiche weisse, doch viel spärlicher. Sehr selten Zellen mit Bacillen im Innern.

β) aus der erwähnten gelblichen Schicht. 1. ungefärbt, frisch untersucht. Grosse Menge von Milzbrandbacillen, theilweise kurze Fäden, frei, dazwischen viele verfettete Leukocyten. Phagocyten nicht beobachtet. 2. nach Löffler: Zellen fast alle zerfallen, nur noch Reste davon; sehr selten einige mit Bacillen, diese am Ende umfassend oder einschliessend. Milzbrandbacillen im Uebrigen sehr zahlreich, blaue typische selten, dagegen sehr viele violette. Kurze, doch auch lange Formen, Verbände. In einem Präparat noch viele sehr wohlerhaltene Zellen, grosse einkernige und kleinere mehrkernige, sehr selten bacillenhaltig. Sehr viele Bacillen, blaue selten, dagegen sehr viele violette, auch längere Verbände und Involutionsformen. Auch eine Anzahl rother Blutkörperchen. 3. mit Saffranin nach Babes. Zahlreiche, aber grösstentheils zerfallene Zellen. Bacillen gelbroth, Zellen rosa bis rosenroth. Selten guterhaltene Bacillen mit typischen Einschnürungen, viele gequollene, aber frei.

B. Auf Schnitten. Haut: Verhältnissmässig geringes subcutanes Milzbrandödem. Die Hauptwucherung der Milzbrandbacillen findet sich im Muskel. Hier ziehen dichte Züge und Schichten von Milzbrandbacillen um grössere oder kleinere Muskelfasergruppen netzförmig herum, in ausgedehnte Oedemschichten eingebettet; theilweise dringen die Bacillen sogar in die Muskelsubstanz selbst hinein. Die Muskelfasern sind theils noch ziemlich wohlerhalten, theils schollig degenerirt. Hier und da sind auch Blutaus-

tritte aus den Gefässen zu notiren. Von starker Gefässfüllung ist nichts zu sehen. Die Bacillen sind theilweise sehr gut gefärbt, theilweise körnig zerfallend und verblassend. Im Milzbrandödem oberhalb des Muskels liegen sie grösstentheils mehr einzeln, zeigen im Uebrigen aber ebenfalls das geschilderte Verhalten, alle frei.

Leber: Fast auf jedem Gesichtsfeld sind vereinzelte zerstreut liegende Milzbrandbacillen zu bemerken; an einigen Stellen auch mehrere zusammenliegend, herdartig. Alle sind frei, theils wohlerhalten, seltener degenerirt. in Capillaren und grösseren Gefässen liegend; auch in der Capsula Glissoni.

Milz: Milzbrandbacillen nicht selten, fast auf jedem Gesichtsfeld einzelne, an einigen Stellen auch herdartige Wucherungen (in den Follikeln), fast alle sehr gut gefärbt, kräftig, nur wenig degenerirte.

Lungen: Die Gefässe sind strotzend mit rothen Blutkörperchen erfüllt, stellenweise beträchtliche Blutungen. Ganz colossale Wucherung der Milzbrandbacillen; dieselben sind grösstentheils wohlerhalten und liegen in den Capillaren, grösseren Gefässen und Blutungen.

Niere nicht untersucht.

Taube 184

erhält am 6./XI. 1889 0·2 ccm Anthraxbouillonreincultur unter die rechte Brusthaut. Sie übersteht die Impfung anstandslos und ohne sichtbare Residuen. Am 31./XI. 1889 wird sie zum zweiten Male geimpft und zwar erhält sie dieses Mal 0·5 ccm 1 procentige Lösung von Tetrahydro-β-naphtylamin rechts und darnach höchst virulente 2 tägige (37° C.) Anthraxbouillonreincultur links subcutan unter die Brusthaut (= Nr. 224 der Protocolle). Am ersten Tag ist die Taube noch munter, wird in den nächsten Tagen zusehends matter und zeigt eine zunehmende, nach rechts hinübergreifende Schwellung der linken Brust. Am 5./XII. 1889 Morgens wird die Taube todt gefunden.

Section: Ca. Fünfmarkstückgrosses, ziemlich circumscriptes, dickes Oedem der linken Brust, nach rechts etwas hinübergreifend. Die Haut ist hier bläulich verfärbt. Beim Einschneiden findet sich an dieser Stelle ein über millimeterdickes Milzbrandödem. Die Leber ist vergrössert, hart. Milz bläulich grauroth, kleinbohnengross. Nieren blutreich, hart. Lungen äusserlich normal.

Mikroskopisch:

A. Deckglaspräparate. In der Oedemflüssigkeit sehr reichliche grosse, dicke Bacillen, auch zu 4—6, aber meist verquollen aussehend. Einige zeigen deutliche „Hüllen", alle frei. Im Herzblut reichliche grosse und starke Bacillen, ebenfalls mit Hüllen, frei.

B. Schnitte. Haut. a) Färbung mit Bizzozero's Picrocarmin, Nachfärbung mit Löffler's Methylenblau. Epidermis und Subcutis verdickt.

zellig infiltrirt. In der obersten Schicht der Subcutis zahlreiche Capillaren, colossal erweitert und vollgepfropft mit rothen Blutkörperchen (deren Kerne violett), daran anschliessend umfangreiche Hämorrhagien. Auch hochgradige Füllung der Venen und Arterien. Darauf folgt nach dem Muskel zu eine starke Oedemschicht. Unter dieser ist der Muskel zerklüftet und theilweise nekrotisch. Nur stellenweise noch sind fibrilläre Streifung und Kerne wohlerhalten; im Uebrigen ist er meist segmentirt zerfallen, zeigt mehr oder weniger schollige Degeneration. Auch hier findet sich ausgedehnte Gefässfüllung mit zahlreichen Blutungen. b) Die Färbung mit Picrocarminvorfärbung nach Gram-Günther und eventuell noch mit Nachfärbung mit Löffler's Methylenblau macht auch die Lagerung der Milzbrandbacillen sichtbar. Sie finden sich in dichten Haufen, nicht continuirlich, sondern stellenweise hauptsächlich in der Nähe der ectatischen, strotzend erfüllten Capillaren und kleinen Venen und in der Oedemschicht (hier auch in zusammenhängenden Zügen). An ersterer Stelle bilden sie oft mehr colonieenartige Anordnungen (namentlich in nekrotischen Partieen), in deren Nähe sich häufig Hämorrhagien zeigen; in der Oedemschicht sind sie dagegen mehr parallel angeordnet zwischen den Fibrillen des Bindegewebes. Im Muskel liegen sie zahlreich zwischen den nekrotischen Muskelschollen. Am besten erhalten, rein blau, bezw. blauviolett und scharf contourirt, homogen, zeigen sie sich in der Nähe der Capillarectasieen und Hämorrhagien und stellenweise auch in dem Oedem. In den Blutgefässen selbst fehlen sie vollkommen. Um die Muskelschollen herum sind sie meist sehr schlecht gefärbt und körnig degenerirt, oft auch gequollen. Selten finden sich noch zwischen den Muskelschollen gut erhaltene homogene Bacillen. Auch die schlechtgefärbten und degenerirten Bacillen liegen frei. Leukocytenansammlung ist stellenweise, besonders in der Nähe der degenerirten Milzbrandherde reichlich, aber nicht regelmässig. Ein deutlicher Einschluss von Bacillen in Zellen konnte nirgends constatirt werden. c) nach Gram-Weigert mit Picrocarminvorfärbung. Im Wesentlichen dasselbe Bild. Die Milzbrandbacillen sind im Allgemeinen besser, aber auch nach dieser Methode an verschiedenen Stellen der Schnitte sehr ungleichmässig gefärbt. An einigen Stellen, in nekrotischen Partien, sieht man nur noch blassviolette Schatten, in denen ab und zu ein Bacillenbröckel steckt. An einigen seltenen Punkten ist ein Hineinwuchern der Bacillen aus ihren colonieartigen Herden in die ectatischen Capillaren zu beobachten.

Leber: Milzbrandbacillen sehr zahlreich, meist in längeren Fäden. Oft in ganzen, theilweise schlecht gefärbten Fadengeflechten in den Capillaren. Vielfach degenerirt. Gefässe strotzend mit rothen Blutkörperchen erfüllt.

Milz: Bacillen reichlich, theilweise zerstreut, theilweise in grösseren herdartigen Anhäufungen in den Follikeln. Meist wohlerhalten und ziemlich lang, doch auch sehr zahlreiche degenerirte.

Niere: Milzbrandbacillen stellenweise recht zahlreich, frei, meist in grösseren Blutgefässen (randständig) und Capillaren. Die Bacillen sind theilweise wohlerhalten, aber auch viele degenerirte, die meisten sind verkrümmt, oft spirillenartig. Mitunter finden sie sich auch in den Capillaren der Glomerulis, welch' letztere jedoch im Uebrigen ziemlich gut erhalten sind. Starke Füllung der Gefässe, auch grössere Blutungen.

Lungen: Sehr reichliche Milzbrandbacillen in den Blutgefässen und Capillaren. Diese sind vollgepfropft mit rothen Blutkörperchen. Viele Milzbrandbacilen sind degenerirt und schmal, alle freiliegend.

Taube 462,

graublau gezeichnet, erhält am 4./V. 1891 0·5 ^{ccm} Bouillonsuspension von 1 tägiger Agarcultur Anthrax H. C. tief in den linken Brustmuskel. Die Taube bekommt in den folgenden Tagen eine Schwellung der linken Brust. welche sich jedoch wieder zurückbildet. Am 9./V. 1891 ist nur noch ein weisslicher derber Knoten an der Impfstelle. Am 12./V. 1891 wird die Taube todt gefunden.

Section: Kein irgendwie ausgesprochenes Milzbrandödem. Der Brustmuskel ist gelbfleckig. Leber hart, graubräunlich, fleckig, Milz stark vergrössert wie eine grosse Bohne. Lungen makroskopisch ohne Besonderheiten. Hinter dem Sternum atrophisches Fettgewebe.

Aus dem zerstampften nekrotischen Muskel gelingt Reinzüchtung der Milzbrandbacillen auf Gelatineplatten (die Originalplatte wird verflüssigt; auf Verdünnung I finden sich einige exquisite Anthraxcolonieen; die Verdünnung II bleibt steril).

Mikroskopisch:

A. Deckglaspräparate von Haut und Muskel mit Löffler's Methylenblau. Ziemlich reichliche Leukocyten, meist sehr wohlerhalten; auch vereinzelte rothe Blutkörperchen. In einem Präparat ganz vereinzelte, in anderen zahlreichere, aber doch immerhin sehr spärliche Milzbrandbacillen, 1 bis 2 gliedrig, frei, typisch; auch einige degenerirte, keine Phagocyten.

B. Auf Schnitten nach Gram-Weigert. Haut: Kein subcutanes Milzbrandödem. Die Milzbrandbacillen finden sich in der Haut fast nur in den stark erfüllten Capillaren und kleinen Gefässen und aus diesen in langen gewundenen Fäden herauswuchernd. Im Muskel starke Gefässfüllung mit reichlichen Blutungen. Die Muskelfasern theilweise zerfallen, herdartige Nekrosen. Im Muskel mehr herdweise Wucherung der Milzbrandbacillen, sehr kräftig, aber isolirt; auch hier kann man, wenn auch weniger ausgesprochen, eine Verbreitung der Milzbrandbacillen mit dem Blutstrom constatiren. Die Bacillen sind meist sehr gut gefärbt und dick, doch auch stellenweise in einigen herdförmigen Ansiedelungen im nekrotischen Gewebe, körnig zerfallend. Um sie herum findet man wohl auch Leukocytenansammlungen, aber unregelmässig.

Leber: Sehr zahlreiche Ausbreitung der meist gut gefärbten, langfädigen Milzbrandbacillen in den Capillaren und Gefässen. Stellenweise auch mehr herdförmige Vermehrung.

Milz: Milzbrandbacillen zahlreich, aber meist ganz kurz; stellenweise in den Follikeln in grösseren unregelmässigen, sternförmigen Herden. Die Bacillen sind grossentheils wohl erhalten, alle frei, dünner wie in der Leber, doch kommen stellenweise auch in Capillaren, Gefässen und Blutungen längere und dickere Formen vor.

Niere: Milzbrandbacillen stellenweise zahlreich, meist in Capillaren, wohl auch verzweigte Herde bildend, welche dann aber meist schlecht gefärbt sind; im Allgemeinen sehr gut gefärbt. Starke Injection.

Lungen: Die Milzbrandbacillen bilden in den Capillaren schlangenartige Züge, stellenweise auch medusenhauptartige Anordnungen, äusserst zahlreich und gut erhalten. Starke Injection mit Blutungen.

Tabelle IV.

Gestorbene Versuchstauben.

Nr.	Geimpft	Gestorben	Nach	Diagnose
466	4./V. 1891 0·5 ccm 1 tägige H. C. Anthrax-Agarsuspension intramusculär.	4./V. 1891	4 Stunden	traumat. Darmperforat.
467	Desgl.	4./V. "	8 "	"
460	Desgl.	7./V. "	3 Tagen	Anthrax
480	27./V. 1891 0·2 ccm 3 tägige H. C. Anthraxsuspension subcutan.	30./V. "	3 "	"
485	Desgl.	30./V. "	3 "	"
456	4./V. 1891 0·5 ccm 1 tägige H. C. Anthrax-Agarsuspension intramusculär.	8./V. "	4 "	"
484	27./V. 1891 0·2 ccm 3 tägige Anthrax-Agarsuspension subcutan.	1./VI. "	4 "	"
463	4./V. 1891 0·5 ccm 1 tägige H. C. Anthrax-Agarsuspension intramusculär.	9./V. "	5 "	"
184	(6./XI. 89. 0·2 ccm Anthraxsusp. ∼ = 224.) 31./XI. 1889 0·5 ccm Anthraxbouillon, 40·5 ccm Tetrahydro-β-naphtylamin.	6./XII. 89.	6 "	"
462	4./V. 1891 0·5 ccm 1 tägige H. C. Anthraxsuspension intramusculär.	12./V. 1891	8 "	"
183	6./XI. 1889 0·2 ccm Anthrax-Bouillonreincultur.	25./XI. 89.	19 "	Septicämie
458	4./V. 1891 0·5 ccm 1 tägige H. C. Anthraxsuspension intramusculär.	30./V. 1891	26 "	"

Tabelle

	I 457	I 459	I 461	II 464	I 46[illegible]
Zum ersten Mal geimpft ca. den 1891	9^h 30 4. V.	9^h 30 4. V.	9^h 30 4. V.	9^h 30 4. V.	9^h [illegible] 4. V.
Zum zweiten Mal geimpft den 1891	12^h 12. VI.	12^h 15 12. VI.	11^h 30 17. VI.	11^h 15 20. VI.	11^h [illegible] 20. VI.
Zunahme der Schwellung an Impfstelle bis:	—	11^h 15 (23 Std.) 13. VI.	5^h 30 (6 Std.) 17. VI.	5^h 0 gering ($5\frac{3}{4}$ Std.) 20. VI.	7^h [illegible] ($7\frac{3}{4}$ [illegible] 20. VI.
Abnahme der Schwellung an Impfstelle seit:	—	5^h 15 (29 Std.) 13. VI.	12^h 30 (25 Std.) 18. VI.	7^h 0 ($7\frac{3}{4}$ Std.) 20. VI.	10^h [illegible] 23 [illegible] 21. VI.
Impfstelle abgeschwollen, derb seit:	—	6^h 45 ($54\frac{1}{2}$ Std.) 14. VI.	6^h 30 (31 Std.) 18. VI.	7^h 0 ($7\frac{3}{4}$ Std.) 20. VI.	5^h [illegible] $54\frac{1}{2}$ [illegible] 22. VI.
Degeneration freier Bacillen zuerst notirt:	4^h 0 (4 Std.) 12. VI.	—	12^h 0 ($\frac{1}{2}$ Std.) 17. VI.	11^h 45 ($\frac{1}{2}$ Std.) 20. VI.	11^h [illegible] $\frac{1}{2}$ [illegible] 20. VI.
Letzte freie Bacillen notirt: . . .	—	—	5^h 30 (6 Std.) 17. VI.	2^h 0 ($2\frac{3}{4}$ Std.) 20., VI.	7^h [illegible] ($7\frac{3}{4}$ [illegible] 20. VI.
Zum ersten Mal keine freien Milzbrandbacillen notirt:	—	6^h 15 (6 Std.) 12./VI.	7^h 0 ($7\frac{1}{2}$ Std.) 18./VI.	5^h 0 ($5\frac{3}{4}$ Std.) 20. VI.	10^h [illegible] (23 [illegible] 21. VI.
Erste Leukocyten notirt:	—	6^h 15 + (6 Std.) 12./VI.	11^h 30 ($\frac{1}{2}$ Std.) 17./VI.)	11^h 45 + ($\frac{1}{2}$ Std.) 20., VI.	11^h [illegible] + ($\frac{1}{2}$ [illegible] 20. VI.
Maximum der Leukocyten notirt: .	—	11^h 15 (23 Std.) 13., VI.	überhaupt spärlich	2^h 0 ($2\frac{3}{4}$ Std.) 20. VI.	12^h [illegible] 25 [illegible] 21. VI.
Beginnende Abnahme der Leukocyten notirt seit:	—	5^h 15 (29 Std.) 13./VI.	?	5^h 0 ($5\frac{3}{4}$ Std.) 20./VI. 92.	[illegible]
Erste Phagocyten notirt:	4^h 0 (4 Std.) 12./VI.	6^h 15 + (6 Std.) 12./VI.	12^h30 (1 St.) 1 Phagoc. ? 17./VI.	11^h 45 + ($\frac{1}{2}$ Std.) 20./VI.	5^h [illegible] + ($6\frac{3}{4}$ [illegible] 21. VI.
Maximum der Phagocyten notirt:	—	6^h 15 3 Phagoc. (6 Std.) 12./VI.	überhaupt spärlich	— 3 Phag.	10^h [illegible] + (23 [illegible] 21. VI.

une Tauben.

	II	I	II	I	II	I	I
9	481	483	486	488	489	487	482
0 V.	10^h 0 27./V.	10^h 0 27./V.	10^h 0 27./V.	10^h 0 27./V.	10^h 0 27./V.	10^h 0 27./V.	10^h 0 27./V.
30 VI.	9^h 45 23./VI.	9^h 30 25./VI.	9^h 45 25./VI.	11^h 30 27./VI.	11^h 45 27./VI.	9^h 15 30./VI	5^h 45 2./VII.
30 td.) VI.	6^h 45 (9 Std.) 23./VI.	2^h 0 ($4^1/_2$ Std.) 25./VI.	4^h 0 ($6^1/_4$ Std.) 25./VI.	5^h 30 (6 Std.) 27./VI.	6^h 0 ($6^1/_4$ Std.) 27./VI.	11^h 15 (2 Std.) 30./VI.	12^h 45 (7 Std.) 2./VII.
15 Std.) VI.	12^h 30 ($26^3/_4$ Std.) 24./VI.	4^h 0 ($6^1/_2$ Std.) 25./VI.	11^h 15 ($25^1/_2$ Std.) 26./VI.	8^h 45 ($21^1/_4$ Std.) 28./VI.	9^h 0 ($21^1/_4$ Std.) 28./VI.	12^h 15 (3 Std.) 30./VI.	1^h 45 (8 Std.) 2./VII.
0 Std.) VI.	12^h 30 ($26^3/_4$ Std.) 24./VI.	11^h 0 ($25^1/_2$ Std.) 26./VI.	11^h 15 ($25^1/_2$ Std.) 26./VI.	10^h 45 ($47^1/_4$ Std.) 29./VI.	9^h 0 ($21^1/_4$ Std.) 28./VI.	4^h 15 (7 Std.) 30./VI.	7^h 45 (14 Std.) 2./VII.
30 td.) VI.	11^h 45 (2 Std.) 23./VI.	12^h 0 ($2^1/_2$ Std.) 25./VI.	12^h 15 ($2^1/_2$ Std.) 25./VI.	5^h 30 (6 Std.) 27./VI.	6^h 0 ($6^1/_4$ Std.) 27./VI.	10^h 15 (1 Std.) 30./VI.	6^h 45 (1 Std.) 2./VII.
30 td.) VI.	6^h 45 (9 Std.) 23./VI.	4^h 0 ($6^1/_2$ Std) 25./VI.	2^h 15 ($4^1/_2$ Std.) 25./VI.	8^h 45 ($21^1/_4$ Std.) 28./VI.	6^h 0 ($6^1/_4$ Std.) 27./VI.	5^h 15 (8 Std.) 30./VI.	2^h 45 (9 Std.) 2./VII.
15 Std.) VI.	12^h 30 ($26^3/_4$ Std.) 24./VI.	11^h 0 ($25^1/_2$ Std.) 26./VI.	4^h 0 ($6^1/_4$ Std.) 25./VI.	12^h 0 ($24^1/_2$ Std.) 28./VI.	9^h 0 ($21^1/_4$ Std.) 28./VI.	6^h 15 (9 Std.) 30./VI.	3^h 45 (10 Std.) 2./VII.
30 td.) VI.	11^h 45 (2 Std.) 23./VI.	12^h 0 ($2^1/_2$ Std.) 25./VI.	12^h 15 ($2^1/_2$ Std.) 25./VI.	5^h 30 (6 Std.) 27./VI.	6^h 0 ($6^1/_4$ Std.) 27./VI.	10^h 15 (1 Std.) 30./VI.	7^h 45 (2 Std.) 2./VII.
15 Std) VI.	4^h 45 (7 Std.) 23./VI.	4^h 0 ($6^1/_2$ Std.) 25./VI.	2^h 15 ($4^1/_2$ Std.) 25./VI.	?	6^h 0 ($6^1/_4$ Std.) 27./VI.	2^h 15 (5 Std.) 30./VI.	3^h 45 (10 Std.) 2./VII.
0 Std.) VI.	6^h 45 (9 Std.) 23./VI.	11^h 0 ($25^1/_2$ Std.) 26./VI.	4^h 0 ? ($6^1/_4$ Std.) 25./VI.	?	9^h 0 ($21^1/_4$ Std.) 28./VI.	5^h 15 (8 Std.) 30./VI.	4^h 45 ? (11 Std.) 2./VII.
30 td.) VI.	4^h 45 (7 Std.) 23./VI.	12^h 0 ($2^1/_2$ Std.) 25./VI.	12^h 15 ($2^1/_2$ Std.) 25./VI.	8^h 45 ($21^1/_4$ Std.) 28./VI.	6^h 0 ($6^1/_4$ Std.) 27./VI.	11^h 15 (2 Std.) 30./VI.	9^h 45 (4 Std.) 2./VII.
aupt hr lich.	überhaupt sehr spärlich	überhaupt sehr spärlich	2^h 15 ÷ ($4^1/_2$ Std.) 25./VI.	überhaupt sehr spärlich	— 2 Phag.	4^h 15 + (7 Std.) 30./VI.	± ?

Tabelle

	I 457	I 459	I 461	II 464	I 4..
Letzte Phagocyten notirt: . . .	—	6^h 15 (6 Std.) 12. VI.	5^h 30 6 Phagoc. (6 Std.) 17. VI.	2^h 0 ($2^3/_4$ Std. 20. VI.	5^h $54^1/$ 22.
Zum ersten Mal keine Phagocyten notirt:	—	11^h 15 (23 Std.) 13. VI.	7^h 0 ($7^1/_2$ Std.) 18. VI.	5^h 0 ($5^3/_4$ Std.) 20. VI.	-
Zum letzten Mal Cultur sehr reichlich:	—	—	12^h 30 (1 Std.) 17. VI.	11^h 45 ($^1/_2$ Std.) 20. VI.	11^h $^1/_2$ 20.
Culturergebniss wird spärlicher: .	—	—	3^h 0 ($3^1/_2$ Std.) 17. VI.	2^h 0 ($2^3/_4$ Std.) 20. VI.	2^h ($2^3/$ 20
Culturergebniss zum ersten Mal negativ:	—	—	5^h 30 (6 Std.) 17./VI.	5^h 0 ($5^3/_4$ Std.) 20. VI.	7^h ($7^1/$ 20
Getödtet den 1891:	4^h 0 (4 Std.) 12./VI.	11^h 15 (95 Std.) 16./VI.	6^h 0 ($54^1/_2$ Std.) 19./VI.	10^h 0 ($70^3/_4$ Std.) 23./VI.	5^h ($77^1/$ 23.
Agarplatten von Haut:	+ atypisch	+ atypisch	2 Colon. + atypisch	—	-
Agarplatten von Organen: . . .	—	—	—	—	-
Agarstriche von Herzblut: . . .	—	—	—	—	-
Schnitte von Haut:	+	—	—	— 1 Ph.?	-
Schnitte von Organen:	—	—	—	—	-

\+ bedeutet spärlich,
± „ reichlicher,

etzung.)

	II	I	II	I	II	I	I
	481	483	486	488	489	487	482
.)	6^h 45 (9 Std.) 23./VI.	4^h 0 (6½ Std.) 25./VI.	2^h 15 (4½ Std.) 25./VI.	(8^h 45 21¼ Std. 28./VI.) 10^h 45 (47¼ Std.) 29./VI.	6^h 0 (6¼ Std.) 27./VI.	5^h 15 (8 Std.) 30./VI.	3^h 45 (10 Std.) 2./VII.
d.)	12^h 30 (26¾ Std.) 24./VI.	11^h 0 (25½ Std.) 26./VI.	4^h 0 (6¼ Std.) 25./VI.	12^h 0 (24½ Std.) 28./VI.	9^h 0 (21¼ Std.) 28./VI.	6^h 15 (9 Std.) 30./VI.	4^h 45 (11 Std.) 2./VII.
0 .) I.	11^h 45 (2 Std.) 23./VI.	12^h 0 (2½ Std.) 25./VI.	12^h 15 (2½ Std.) 25./VI.	5^h 30 (6 Std.) 27./VI.	6^h 0 6¼ Std.) 27./VI.	11^h 15 (2 Std.) 30./VI.	12^h 45 (7 Std.) 2./VII.
.) I.	4^h 45 (7 Std.) 23./VI.	4^h 0 ? (6½ Std.) 25./VI.	2^h 15 (4½ Std.) 25./VI.	8^h 45 (21¼ Std.) 28./VI.	—	1^h 15 (4 Std.) 30./VI.	1^h 45 (8 Std.) 2./VII.
d) I.	12^h 30 (26¾ Std.) 24./VI.	11^h 0 (25½ Std.) 26./VI.	11^h 15 (25½ Std) 26./VI.	12^h 0 (24½ Std.) 28./VI.	9^h 0 (21¼ Std.) 28./VI.	5^h 15 (9 Std.) 30./VI.	3^h 45 (10 Std.) 2./VII.
) d.) I.	2^h 15 (51½ Std) 25./VI.	6^h 0 (56½ Std.) 27./VI.	9^h 0 (71¼ Std.) 28./VI.	10^h 0 (70½ Std.) 30./VI.	5^h 30 (77¾ Std.) 30./VI.	4^h 30 (31¼ Std.) 1./VII.	7^h 45 (14 Std.) 2./VII.
	—	—	—	—	—	+ atypisch	± atypisch
	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—
	—	+ ?	+ ?	—	+	—	+
	—	—	—	—	—	—	+ ?

+ bedeutet sehr reichlich (auf fast jedem Gesichtsfeld ein bis mehrere).

Die Stunden nach 12 Uhr Mittags sind durch einen Strich unter den Minuten markirt.

Taube 457

erhält den 4./V. 1891 $^1/_2$ ^{ccm} Bouillonsuspension von eintägiger Anthrax-Agar H. C. tief in den linken Brustmuskel, erholt sich von der Impfung sehr bald, zeigt den 9./V. kein Oedem; ist den 2./VI. ganz normal und wird, da auch bei weiterer Beobachtung nichts Pathologisches äusserlich an ihr zu entdecken ist, am 12./VI. 1891 Mittags 12 Uhr in der beschriebenen Weise von der linken Seite nach der rechten hinüber unter die rechte Brusthaut mittels eines Platinspatels unter allen Cautelen mit eintägiger homogener Anthrax-Agarreincultur in eine Hauttasche geimpft.

Getödtet den 12./VI. 1891 Nachmittags kurz nach 4 Uhr.

Section: An Impfstelle kein Oedem. Die Hautwunde an der linken Brustseite zeigt sich verschorft; die Impfhauttasche selbst ist trocken; von der Innenfläche derselben lässt sich mit dem Platinspatel kaum für vier Deckglaspräparate genügende Feuchtigkeit abstreichen. Leber, Nieren und Lungen anscheinend normal. Milz ist vergrössert, ca. 1 ^{cm} lang, $^1/_4$ ^{cm} im Durchmesser, wurstförmig.

Von Gewebssaft, Herzblut, Leber, Milz, Nieren werden Deckglaspräparate angefertigt. Stücke der Impfstelle, Leber, Milz, Niere werden in Sublimat fixirt, dann gewässert und in Alkohol gehärtet. Der Rest der Injectionsstelle, ferner Stücke von Leber, Milz und Nieren werden unter allen Cautelen zerquetscht und sowie einige Oesen Herzblut zu Agar- und Gelatineplatten verarbeitet.

Die Untersuchung der Deckglaspräparate ergiebt folgende Befunde:

Haut: Zahlreiche Zellen (ein- und mehrkernige Leukocyten und auch grössere einkernige Zellen mit blau- bezw. violettgefärbtem Protoplasma): zahlreiche Milzbrandbacillen in meist nur kurzen Verbänden (bis ca. sechs Glieder) theilweise (seltener) noch dunkelblau scharf und distinkt gefärbt. theils mehr oder weniger violett, auch mit Lücken oder bloss undeutlich gefärbt. Selten sieht man hier und da auch ein bis mehrere Bacillen in Zellen (beiderlei Art). Hier und da findet sich auch ein wohl erhaltenes rothes Blutkörperchen.

In Präparaten von Herzblut, Leber, Milz und Nieren finden sich keine Milzbrandbacillen, auch nicht in weissen Blutkörperchen.

In Schnitten begegnet man in der Haut einer ziemlich reichlichen Leukocyteninfiltration im Unterhautzellgewebe. Hin und wieder sieht man, jedoch sehr selten, 1 bis 2 Milzbrandbacillen, von denen der eine oder andere dann noch oft entfärbt, gequollen und bröcklig erscheint, frei. An einzelnen Stellen wurden einige bemerkt, von denen es nicht festgestellt werden konnte, ob sie frei oder in Zellen liegen. Typische Phagocytenbilder fehlen. Muskel hat theilweise seine Querstreifung verloren, zeigt schlechte Kernfärbung. In Leber, Milz und Nieren keine nachweisbaren Milzbrandbacillen.

Auf Originalplatten von Haut finden sich sechs oberflächliche grosse und einige kleine atypische tiefe Colonieen von Milzbrandbacillen. Auf Platte I und II kein Milzbrand; ebenso nicht auf Platten von Herzblut, Leber, Milz und Nieren.

Taube 459

erhält am 4./V. 1891 ½ ccm Bouillonsuspension einer 1 tägigen H. C. Anthrax-Agarreincultur tief in den linken Brustmuskel. Es findet sich am 9./V. noch ein derberer weisslicher Knoten an der Impfstelle; am 28./V. ganze Impfstelle gelblich um den kleinerbsengrossen Knoten. Am 12./VI. Der Knoten hat sich noch mehr verkleinert, ist derb; Impfstelle gelblich, ohne jede entzündliche Reaction.

12./VI. 1891 12 Uhr 15 Min.: Die Taube wird in gleicher Weise wie Taube 457 unter allen Cautelen unter die rechte Brusthaut mit einem Platinspatel 1 tägiger homogener Anthrax-Agarreincultur geimpft.

6 Uhr 15 Min. Nachmittags (6 Std.): Impfstelle blass, deutlich ödematös. Die mit Capillare entnommene Lymphe ist serös, klar, gelblich. Deckglaspräparate (Löffler) davon zeigen spärliche Leukocyten; auch meist zerfallene, rothe Blutkörperchen. Freie Milzbrandbacillen werden vermisst; dagegen werden 3 Phagocyten mit 1—8 mässig wohlerhaltenen, meist dunkelblauen Milzbrandbacillen constatirt.

13./VI. 1891 11 Uhr 15 Min. Morgens (23 Std.): Die Impfstelle ist stärker geschwollen. Die entnommene Lymphe ist serös, doch leicht getrübt, gelblich. Deckglaspräparate zeigen zahlreiche Leukocyten, auch einige grössere einkernige Zellen mit sehr violettem Protoplasma. In den Leukocyten finden sich bei Eosinnachfärbung oft im Plasma intensiv rothe Körner, oft stäbchenartig angeordnet (Eosinophile Granulationen?). Weder freie Milzbrandbacillen noch Phagocyten.

5 Uhr 15 Min. Nachmittags (29 Std.): Impfstelle etwas weniger geschwollen, etwas derb anzufühlen. Lymphe stark trübe, gelb. Deckglaspräparate zeigen dasselbe Bild wie Vormittags, Leukocyten etwas weniger reichlich, die Färbbarkeit der Kerne scheint etwas abgenommen zu haben. Keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten.

14./VI. 1891 11 Uhr 15 Min. Vormittags (47 Std.): Impfstelle noch mehr abgeschwollen. Kaum Lymphe zu erhalten; diese ist gelblich, etwas weniger trüb wie Tags zuvor. Deckglaspräparate zeigen mässig zahlreiche Zellen, polynucleäre Leukocyten und grössere einkernige Zellen mit blauem Protoplasma und dunklen Kernkörperchen. Zellen und Kerne schlecht gefärbt. Daneben zahlreiche frische rothe Blutkörperchen. Weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten.

6 Uhr 45 Min. Nachmittags (54½ Std.): Impfstelle noch mehr abgeschwollen, derb. Kaum Lymphe zu erhalten. Diese ist zum Theil klar, theils trüb, gelb. Mikroskopisch dasselbe wie vorher, doch finden wir die rothen Blutkörperchen nur vereinzelt.

15./VI. 1891 12 Uhr 15 Min. Vormittags (72 Std.): Makroskopisch wie vorher. Mikroskopisch: Zahlreiche frische, rothe Blutkörperchen, sonst wie vorher.

6 Uhr 15 Min. Nachmittags (78 Std.): Nur ein Präparat möglich, sonst wie vorher. Mikroskopisch: Sehr zahlreiche Kerne von in Auflösung begriffenen rothen Blutkörperchen; wenig kleine mehrkernige Leukocyten, etwas zahlreichere grosse einkernige Zellen von unregelmässiger Gestalt und blauem Protoplasma. Weder Milzbrandbacillen, noch Phagocyten.

16./VI. 1891 11 Uhr 15 Min. Vormittags (95 Std.): Nur ein Präparat möglich; wie vorher. Mikroskopisch: Dasselbe, nur Zellen spärlicher; getödtet den 16./VI. 1891 Vormittags 11 Uhr 15 Min. (95 Std.).

Section: Impfstelle nicht ödematös, eine gelbliche, atrophischem Fett ähnliche Schicht über dem Muskel. Leber braungelb, Nieren, Lungen, anscheinend normal. Milz stark vergrössert, über 1 cm lang, $^1/_2$ cm dick, bohnenförmig. Auf Deckglaspräparaten von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Ebenso auf Schnitten von Haut, Leber, Milz, Niere keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. In der Haut derbe Leukocyteninfiltration in Fibrinnetz; Muskel darunter zum Theil nekrotisch mit Verlust der Kernfärbung. Leber mit viel Pigment. Sonst nichts Besonderes, ausser Vermehrung der Randzellen-Anhäufungen in der Leber. Auf Platten von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren wachsen nur auf der Hautoriginalplatte zahlreiche verdächtige, aber ganz zarte und atypische Colonieen. Die tiefen sind unregelmässig, knäuelförmig, mit Ranken. Weitere Uebertragungen auf frisches Agar erweisen diese Colonieen, sowohl als auch die oberflächlichen als Milzbrand, aber von sehr zartem, vaccinähnlichem Wachsthum, bei späterer nicht continuirlicher Weiterimpfung mitunter versagend. Die Cultur ist unterdessen ausgestorben.

Taube 461

erhält am 4./V. 1891 9 Uhr 30 Min. Morgens $^1/_2$ ccm Bouillonsuspension von 1 tägiger Anthrax-Agar H. C. in die Tiefe des linken Brustmuskels. Erholt sich sehr bald. Am 9./V. 1891 nur noch etwas derber Knoten an der Injectionsstelle. Am 28./V. normal, ebenso am 12./VI. 1891, ebenso am 17./VI. 1891.

17./VI. 1891 11 Uhr 30 Min. Vormittags. Die Taube wird zum zweiten Male geimpft wie die vorigen mit einer Oese Anthrax-Agar H. C. von links aus in eine Hauttasche der rechten Seite.

12 Uhr (30 Min.): Leicht weissliche Verfärbung der Impfstelle. Mit Mühe 2 Tröpfchen klare, gelbliche Lymphe aspirirt (2 Deckgläser). Mikroskopisch: Milzbrandbacillen reichlich, meist nur noch kürzere Verbände; zwischen den überwiegend normalen Bacillen bereits einzelne degenerirte zerfallene wie angefressene; auch solche mit Lücken. Zellen fast vollständig fehlend, nur einzelne rothe Blutkörperchen und Leukocyten. Agarstrich: An Impfstelle des Röhrchens compacte Anthraxcolonieen.

12 Uhr 30 Min. (1 Std.): Die Verfärbung ist bereits etwas deutlicher; geringe Schwellung der Impfstelle; Lymphe noch spärlich, klar, gelblich. Mikroskopisch: Milzbrandbacillen spärlich, meist noch gut erhalten, aber auch degenerirte, fast alle nur 1—3 gliedrig, selten mehr Glieder. Zellen vereinzelt, frische rothe Blutkörperchen und auf viele Gesichtsfelder ein Leukocyt. Ein unzweifelhafter Leukocyt mit 3 Bacillen, wovon einer gut, die beiden anderen degenerirt. Agarstrich: Zahlreiche Milzbrandcolonieen über das ganze Röhrchen zerstreut.

3 Uhr Nachmittags ($3^1/_2$ Std.): Die Impfstelle ist deutlich ödematös. Wenig Lymphe zu erhalten; diese noch etwas klar, wenig trüb, gelblich. Mikroskopisch: Ziemlich zahlreiche Bacillen, meist noch wohlerhalten, auch einige etwas längere Fäden. Auch degenerirte Bacillen, frei. Viele

rothe Blutkörperchen, aber theilweise zerfallen. Auch 3 unzweifelhafte „Mikrophagen mit 1—6 wohlerhaltenen Bacillen. Agarstrich vereinzelte Milzbrandcolonieen.

5 Uhr 30 Min. Nachmittags (6 Std.): Die Impfstelle ziemlich ödematös. Etwas seröse gelbliche Flüssigkeit mit Blut gemischt, spärlich (2 Präparate). Mikroskopisch: Sehr zahlreiche rothe Blutkörperchen, theilweise zerfallend. Spärliche Leukocyten, stellenweise häufiger. Einige kurze Milzbrandbacillen, meist sehr deutlich degenerirte, etwas zerbröckelte Exemplare. Auch 6 deutliche Phagocyten mit bis 8 Bacillen gezählt. Agarstrich: Negativ, steril.

7 Uhr Nachmittags ($7^1/_2$ Std.): Impfstelle und Lymphe kaum verändert. Mikroskopisch: Zahlreiche, meist gut erhaltene, rothe Blutkörperchen, wenig zahlreiche polynucleäre Leukocyten, keine freien Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

18./VI. 1891 12 Uhr 30 Min. Mittags (25 St.): Die Anschwellung hat bedeutend nachgelassen. Wenig trübe, fast klare Flüssigkeit mit Blut; spärlich (2 Präparate). Mikroskopisch: Sehr viele rothe Blutkörperchen. Weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

6 Uhr 30 Min. Nachmittags (31 Std.): Anschwellung der Impfstelle noch geringer. Kaum Flüssigkeit zu erhalten (2 Präparate); diese fast ganz klar. Mikroskopisch: Wenig Leukocyten und zerfallende rothe Blutkörperchen. Weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril. Getödtet den 19./VI. 1891 6 Uhr Nachmittags ($54^1/_2$ Std.).

Section: Infectionsstelle ohne Oedem, etwas verdickt, derb. Unter der Haut geringe Menge gelblicher, wie atrophisches Fett aussehender, etwas schmieriger Masse. Leber braungelb, stellenweise leicht roth marmorirt. Milz ca. $1^1/_4$ cm lang, $^1/_2$ cm dick, bohnenförmig. Nieren und Lungen anscheinend normal. Von Herzblut und Organstücken werden wie gewöhnlich Platten angelegt. In Deckglaspräparaten von Herzblut, Haut, Leber, Milz und Nieren keine Milzbrandbacillen. Auf der Originalplatte von Haut finden sich 2 verdächtige kleine atypische Colonieen (am dritten Tage erst $^1/_4$ mm gross), welche sich bei weiterer Verimpfung als Milzbrandbacillen von sehr kümmerlichem Wachsthum erweisen. Aus Leber, Milz, Nieren, Blut kein Milzbrand.

Schnittpräparate ergeben folgenden Befund:

Haut: Starke zellige Infiltration des Unterhautzellgewebes, stellenweise auch im Muskel um Gefässe herum. Theilweise Degeneration der Muskelfasern. Milzbrandbacillen weder frei noch in Phagocyten nachweisbar.

Leber: Stellenweise auffallend schlechte Färbbarkeit der Kerne. Weder freie Milzbrandbacillen noch Phagocyten, ebenso in der Niere.

Milz: Vergrösserung der Follikel, sehr reichliche Ansammlung von Zellen, welche gelbes, scholliges Pigment enthalten, namentlich in der Randzone und Umgebung der Follikel. Dieselbe ist so reichlich, dass die Milz bei schwacher Vergrösserung rostfarbene Flecke und Ringe zeigt.

Taube 464

erhält den 4./V. 1891 ca. 9 Uhr 30 Min. $^1/_2$ ccm Bouillonsuspension von 1 tägiger homogener Anthrax-Agarreincultur tief in den linken Brustmuskel. Am 9./V. grössere derbe elastische Infiltration an der Injectionsstelle nach dem Unterleib herabziehend. Am 28./V. ca. bohnengrosser Schorf und gelbliche Verfärbung am Knoten an der Injectionsstelle. Am 12./VI. ca. $3^1/_2$ mm langer, über 1 mm breiter Schorf auf Knoten der Injectionsstelle, diese gelblich verfärbt. Am 20./VI. die kleine weissliche Taube sehr munter und energisch. An der früheren Injectionsstelle ganz kleine knotig verdickte Narbe; oberhalb eine Einziehung im Muskel. Haut auch in der Farbe ganz normal. Die Taube wird jetzt den 20./VI. 1891 Vormittags 11 Uhr 15 Min. zum zweiten Male und zwar mit 2 tägiger Agarcultur von Anthrax H. C. wie die vorigen von links in eine Hauttasche rechts geimpft.

11 Uhr 45 Min. Vormittags ($^1/_2$ Std.): Impfstelle etwas blass; ganz geringe Anschwellung. Nur geringe Menge gelblicher, leicht trüber Lymphe. Mikroskopisch: Zahlreiche Milzbrandbacillen, meist weniggliedrig, wenig homogen, meist körnig oder mit Lücken degenerirt, zum Theil blass, aber frei. Auch clostridiumartige Involutionsformen. Viele rothe Blutkörperchen, sehr wenig weisse. 2 unzweifelhafte Leukocyten mit bis 4 Bacillen. Agarstrich: Reichlich Milzbrandcolonieen.

2 Uhr Nachmittags ($2^3/_4$ Std.): Impfstelle blass, geringe ödematöse Schwellung. Lymphe reichlich, leicht gelblich, ziemlich klar, dünnflüssig; sickert lange nach. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten, wenig rothe Blutkörperchen; Milzbrandbacillen nicht sehr zahlreich, theilweise noch gut erhalten, einzeln oder kurzgliedrig; aber auch etwas längere Ketten, die so kräftig aussehen, als ob sie frisch ausgewachsen wären. Theilweise Bacillen mit Degenerationserscheinungen. Fast alle frei. Vereinzelt finden sich auch Phagocyten (fast durchweg Mikrophagen mit 1—2 Bacillen), auf vielen Gesichtsfeldern gar keine, auf einzelnen aber bis 3. Agarstrich: Mässig reichliche Milzbrandcolonieen.

5 Uhr Nachmittags ($5^3/_4$ Std.): Impfstelle blass, mässig deutliche Schwellung, derbe Infiltration. Wenig trübe Lymphe mit Blut gemischt. Mikroskopisch: Viele rothe Blutkörperchen, weniger weisse. Weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

7 Uhr Nachmittags ($7^3/_4$ Std.): Anschwellung der Impfstelle zurückgegangen, derb. Geringe Menge trüber Lymphe mit Blut. Mikroskopisch: Zahlreiche rothe Blutkörperchen, weniger weisse schlecht gefärbte; keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

21./VI. 1891 10 Uhr 15 Min. Morgens (23 Std.): Impfstelle gar nicht mehr ödematös; derbe feste Infiltration. Mit Mühe etwas mit Blut gemischte Lymphe für 2 Präparate und 1 Röhrchen zu gewinnen. Mikroskopisch: Die Zellen spärlicher, Fibringerinnungen(?). Keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

12 Uhr 15 Min. Mittags (25 Std.): Impfstelle nicht mehr geschwollen. Kaum einige Tröpfchen ziemlich klarer Lymphe zu gewinnen (2 Präparate, 1 Röhrchen). Mikroskopisch: Derselbe Befund. Agarstrich: Negativ, steril.

6 Uhr 45 Min. Nachmittags (31 1/2 Std.): Keine Schwellung. Mit grosser Schwierigkeit wenig mit Blut gemischte Lymphe (2 Präparate, 1 Röhrchen). Mikroskopisch: Zellen spärlich, stellenweise zahlreichere grosse einkernige Zellen mit blauem Protoplasma; zahlreiche wohlerhaltene rothe Blutkörperchen. Keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

22./VI. 5 Uhr 45 Min. Nachm. (54 1/2 Std.): Impfstelle ganz vernarbt; Haut fest anliegend. Nur Blut, keine Lymphe. Auch mikroskopisch reines Blut, Fibringerinnsel; keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

23./VI. 10 Uhr Vormittags (70 3/4 Std.): Derselbe Befund. Die Taube wird getödtet.

Section: Impfstelle ganz vernarbt, Haut anliegend, etwas derb. Die erste Impfstelle ist durch eine kleine erhabene Hautnarbe in Gestalt eines Knötchens markirt. Oberhalb derselben ein flacher muldenförmiger Eindruck im Muskel (als Ausdruck des nekrotisch gewordenen und verloren gegangenen Muskelgewebes). An der neuen Infectionsstelle zeigt sich subcutan eine gelbliche, wie atrophisches Fettgewebe aussehende schmierige Masse. Leber gelblich; an einigen Stellen feine rothe Marmorirungen. Milz ca. 1 ^{cm} lang, $^{3}/_{4}$ ^{cm} dick, wurstförmig. Nieren und Lungen anscheinend normal. Von Haut, Leber, Milz und Nieren angelegte Platten ergaben keinen Milzbrand. Strich aus Herzblut bleibt steril.

In gefärbten Deckglaspräparaten von Haut, Leber, Milz und Nieren weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten.

Schnittpräparate: Haut: Sehr zellreiche Infiltration im Unterhautzellgewebe, theilweise durchsetzt mit fädigem Fibrin. Milzbrandbacillen negativ; nur in einem Präparat ein fraglicher Phagocyt mit mehreren fraglichen Bacillenresten.

Leber: Geringe zellige Infiltration, stellenweise um die Gefässe. Herdförmige Anhäufung pigmentschollenhaltiger Zellen; keine Milzbrandbacillen.

Milz: Schwellung der Follikel; viele pigmentschollenhaltige Zellen, namentlich in der Randzone und Umgebung der Follikel. Die Anhäufungen der pigmentschollenhaltigen Zellen sind schon bei schwacher Vergrösserung als rostfarbene Flecken und Ringe markirt; keine Milzbrandbacillen.

Niere: Ohne Besonderheiten; keine Milzbrandbacillen.

Taube 465,

grau, mit Schiller, erhält am 4./V. 1891 ca. 9 Uhr 30 Min. 1/2 ^{ccm} Bouillonsuspension von 1 tägiger Anthrax-Agar H. C. tief in den linken Brustmuskel. Am 9./V. nur noch geringe Infiltration an der Impfstelle. Am 28./V. normal. 12./VI. desgleichen. Am 20./VI. 1891 sehr munter und kräftig, energisch; Impfstelle ohne Narben und ohne Verdickung; wird zum zweiten Male am 20./VI. 1891 11 Uhr 15 Min. Vormittags und zwar mit 1 tägiger Anthrax-Agar H. C. subcutan von links aus in eine Hauttasche unter der rechten Brusthaut geimpft.

11 Uhr 45 Min. (30 Min.): Impfstelle etwas blass, sonst ohne Veränderung. Mit Mühe genügende Lymphe (für 1 Präparat und 1 Röhrchen) gewonnen. Mikroskopisch: Zahlreiche Milzbrandbacillen, an einer Stelle noch in Büscheln, grossentheils noch sehr gut erhalten, aber auch mit ausgefallenen Gliedern und theilweise mit Lücken im Protoplasma, die meisten weniggliedrig (bis ca. 6 Glieder), alle frei. Sparsame Leukocyten, auch einzelne rothe Blutkörperchen. Keine Phagocyten, doch mitunter die Bacillen den Zellen angelagert (ebenso aber auch rothe Blutkörperchen). Agarstrich: Reichliche Milzbrandcolonieen.

2 Uhr Nachmittags ($2^3/_4$ Std.): Impfstelle blass, sehr leicht ödematös. Geringe Menge Lymphe; diese ist klar, fast ohne Trübungen, sickert nach, bildet aber sofort ein Lymphpfropfcoagulum im Capillarröhrchen. Mikroskopisch: Wenig Milzbrandbacillen, frei, kurz, meist noch gut erhalten, fast gar keine Zellen, keine Phagocyten. Agarstrich: Spärliche Anthraxcolonieen.

5 Uhr 30 Min. Nachm. ($6^1/_4$ Std.): Impfstelle deutlich ödematös, blass, prall. Reichliche klare Lymphe. Mikroskopisch: Mässig reichliche Milzbrandbacillen; diese kurzgliedrig (1—4—6), meist gut erhalten, doch auch degenerirte, frei. Mässig reichliche Leukocyten. Zwei Phagocyten bemerkt. Agarstrich: Vier einzelne grosse Milzbrandcolonieen.

7 Uhr Nachmittags ($7^3/_4$ Std.): Impfstelle stärker ödematös, blass, prall. Reichlich Lymphe, ziemlich klar. Mikroskopisch: Vier vereinzelte, ganz blasse, schlecht gefärbte Bacillen, frei beobachtet und ein freier, etwas längerer, noch gut gefärbter, in sich zusammengekrümmter Faden, um welchen vier Leukocyten herumliegen (als ob er frei würde). Keine Phagocyten bemerkt, spärliche Leukocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

21./VI. 1891 10 Uhr 15 Min Vormittags (23 Std.): Impfstelle sehr abgeschwollen, kaum noch ödematös. Ziemlich reichliche trübe Lymphe. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten; vereinzelte mit (bis 8) Bacillentrümmern bezw. Bacillen. Auch einzelne Makrophagen. Keine freien Bacillen. Die eingeschlossenen Bacillen sind mehr oder weniger degenerirt. Agarstrich: Negativ, steril.

12 Uhr 15 Min. Mittags (25 Std.): Impfstelle stärker abgeschwollen: geringe Menge sehr trüber, gelblich-eitriger Lymphe. Mikroskopisch: Sehr zahlreiche Leukocyten, auch spärliche grössere Zellen mit violettem Protoplasma. Nicht ganz selten Mikrophagen; Makrophagen seltener. Freie Milzbrandbacillen vermisst. Die in den Zellen liegenden sind mehr oder weniger degenerirt. Agarstrich: Negativ, steril.

6 Uhr 45 Min. Nachmittags ($31^1/_2$ Std.): Etwas stärkere Schwellung durch Lymphansammlung. Reichliche Menge leicht trüber Lymphe. Mikroskopisch: Zellen spärlich; keine Phagocyten, keine freie Milzbrandbacillen. Agarstrich: Negativ, steril.

22./VI. 1891 5 Uhr 45 Min. Nachmittags ($54^1/_2$ St.): Impfstelle ohne Anschwellung, Haut locker. Genügende Menge trüber gelber Lymphe. Mikroskopisch: Sehr viele Leukocyten, auch grosse Zellen mit blauem Protoplasma, ferner mastzellenartige grosse, unregelmässig gestaltete violette

gekörnte Zellen. Einige Leukocyten mit Bacillentrümmern; einige Makrocyten mit eingeschlossenen Leukocyten. Keine freie Milzbrandbacillen. Agarstrich: Negativ, steril.

23./VI. 1891 5 Uhr Nachmittags ($77^{3}/_{4}$ Std.) getödtet.

Section: An Impfstelle kein Oedem; einige Krusten von angetrockneter Lymphe. Unter der Haut wie atrophisches Fett aussehende gelbliche, etwas schmierige Masse. Muskel darunter normal. Leber gelb, an einigen Stellen mit Andeutung von Marmorirung. Milz nur ca. $^{1}/_{2}$ ^{cm} lang, $1^{1}/_{2}$ ^{mm} dick, blauröthlich. Lungen und Nieren anscheinend normal. Auf Platten von Haut, Leber, Milz, Nieren kein Anthrax; ebenso auf Agarstrichcultur von Herzblut. Auf Deckglaspräparaten von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren, weder freie Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Auf Schnittpräparaten von Haut: Zellige Infiltration mässigen Grades im Unterhautzellgewebe, geringen Grades auch im Muskel, um Gefässe herum. Weder Milzbrandbacillen, noch Phagocyten. Leber: Geringe zellige Infiltration um die Gefässe herum. Keine Milzbrandbacillen. Milz wie bei Taube 461 und 464 mit viel Pigment. Bacillen negativ. Niere: Ohne Besonderheiten; keine Milzbrandbacillen.

Taube 479

erhält den 27./V. 1891 0·2 ^{ccm} Bouillonsuspension von 3 tägiger Agarcultur von homogenem Anthrax subcutan links. 28./V. 1891 etwas Röthung, Schwellung und Verdickung der Injectionsstelle.

Am 23./VI. 1891 normal und munter; Gewicht 290 ^{grm}, erhält jetzt 9 Uhr 30 Min. Vormittags 1 Platinspatel 1 tägiger Anthrax-Agar H. C. subcutan, wie die Vorigen von links in eine Hauttasche der rechten Seite. Die gebildete Hauttasche füllt sich dabei etwas mit Blut.

11 Uhr 30 Min. Vormittags (2 Std.): An der Impfstelle durchscheinender schwarzrother Fleck. Wenig blutiggefärbte Lymphe, zuletzt reines Blut. Mikroskopisch: Sehr viele rothe Blutkörperchen, fast gar keine weisse. Milzbrandbacillen zahlreich, in kurzen Gliedern (1—6), frei. Manche sind degenerirt, schlecht gefärbt; viele mit glänzenden, hellen, ovalen Flecken, andere wie angenagt, körnig. Keine Phagocyten. Agarstrich: Zahlreiche theilweise auch confluirende Anthraxcolonieen.

4 Uhr 30 Min. Nachmittags (7 Std.): Impfstelle kaum geschwollen, der schwarzrothe Fleck etwas undeutlicher. Geringe Menge serös-sanguinolenter, etwas trüber Flüssigkeit. Mikroskopisch: Zahlreiche rothe Blutkörperchen, deren Kerne meist ungefärbt sind, aber noch hämoglobinhaltig; vereinzelte Leukocyten und Phagocyten mit oft mehreren eingeschlossenen zerbröckelten Bacillen. Agarstrich: Vereinzelte Milzbrandcolonieen.

6 Uhr 30 Min. Nachmittags (9 Std.): Impfstelle blass, etwas stärker geschwollen, etwas derb. Genügende Menge leicht trüber, gelblich sanguinolenter Flüssigkeit. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten, auch rothe Blutkörperchen und grössere Zellen, aber spärlich. Vereinzelt Leukocyten mit ein bis mehreren theilweise degenerirten Bacillen. Auch freie

degenerirte Bacillen, aber selten. Agarstrich: Einige einzelne grosse, auch confluirende Milzbrandcolonieen.

24./VI. 1891 12 Uhr 15 Min. Nachmittags ($26^3/_4$ Std.): Impfstelle kaum verdickt. Sehr trübe, gelblichweisse eiterige Flüssigkeit. Mikroskopisch: Sehr zahlreiche Leukocyten, spärliche grössere Zellen, vereinzelte rothe Blutkörperchen. Keine freie Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

6 Uhr Nachmittags ($32^1/_2$ Std.): Impfstelle etwas derb, ohne jegliches Oedem. Keine Lymphe, nur etwas Blut, das sofort, theilweise schon in der Capillare gerinnt. Mikroskopisch: Zahlreiche rothe Blutkörperchen, theilweise sehr wohlerhalten; fast gar keine Leukocyten. Keine freie Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

Getödtet den 25./VI. 1891 10 Uhr Vormittags ($48^1/_2$ Std.); Gewicht 300 ^{grm}.

Section: Impfstelle etwas verdickt, derb, mit einigen Krusten. Kein Milzbrandödem, dagegen etwas eitrig sulzige, gelblichgrünliche Infiltration unter der Haut über dem Muskel. Leber bräunlich, stellenweise etwas leicht marmorirt. Milz ca. 1 ^{cm} lang, $^1/_4$ ^{cm} breit, wurstförmig, bläulichroth. Nieren und Lungen anscheinend normal. Auf Platten von Haut, Leber, Milz, Nieren kein Milzbrand, ebenso nicht auf Agarstrichcultur von Herzblut. Auf Deckglaspräparaten von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten.

Auf Schnittpräparaten von Haut sehr starke zellige Infiltration im Unterhautzellgewebe, Reste eines kleinen Blutergusses mit Blutpigment. Im Muskel kaum Infiltration; keine Milzbrandbacillen.

In Leber und Niere nichts Besonderes, keine Bacillen. In der Milz Vergrösserung der Follikel, fast kein Pigment zu sehen.

Taube 481

erhält am 27./V. 1891 0·2 ^{ccm} Bouillonsuspension von einer 3 Tage alten Agarreincultur von Anthrax H. C. subcutan links. Am 28./V. geringe Infiltration der Infectionsstelle. Diese fühlt sich derb an.

Am 23./VI. 1891 9 Uhr 45 Min. Vormittags zum zweiten Male mit 2 tägiger Agarreincultur von Anthrax H. C., wie die Vorigen, von links in eine Hauttasche der rechten Seite geimpft; Gewicht 330 ^{grm}.

11 Uhr 45 Min. Vormittags (2 Std.): Impfstelle blass, etwas dicker. Wenig, etwas leicht röthlich gefärbte, nicht ganz klare Lymphe. Mikroskopisch: Zahlreiche rothe Blutkörperchen, Leukocyten spärlich. Viele Milzbrandbacillen, frei; kurze Ketten mit theilweise degenerirten, schlecht gefärbten Gliedern. Keine Phagocyten. Agarstrich: Sehr zahlreiche Milzbrandcolonieen, theilweise confluirenden Belag bildend.

4 Uhr 45 Min. Nachmittags (7 Std.): Impfstelle etwas geschwollen, ödematös, blass. An der vorigen Stichöffnung steht ein Tropfen trüber, gelblicher Flüssigkeit. Mikroskopisch: Sehr zahlreiche Leukocyten; spärliche Milzbrandbacillen, frei, grossentheils degenerirt, kurz mit hellen Flecken.

angenagt und gequollen. Ganz vereinzelte rothe Blutkörperchen. Noch seltener Phagocyten. Agarstrich: Grosse confluirende Anthraxcolonieen, doch weniger reichlich als im vorigen Präparat.

6 Uhr 45 Min. Nachmittags (9 Std.): Impfstelle noch etwas stärker geschwollen, blass, gespannt; ausgetretener grosser Tropfen sehr trüber gelber Flüssigkeit. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten, vereinzelte wohlerhaltene rothe Blutkörperchen. Spärliche Leukocyten mit wenigen darin liegenden mehr oder weniger degenerirten Milzbrandbacillen. Einige noch spärliche Bacillen ebenfalls freiliegend. Agarstrich: Noch zahlreiche und grosse Colonieen von Anthrax.

24./VI. 1891 12 Uhr 30 Min. Mittags ($26^3/_4$ Std.): Impfstelle nicht mehr geschwollen, derb. Mit grosser Mühe etwas leicht getrübte gelbliche Flüssigkeit erhalten. Mikroskopisch: Sehr spärliche Zellen. Weder freie Milzbrandbacillen, noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

5 Uhr 15 Min. Nachmittags ($31^1/_2$ Std.): Impfstelle derb, kein Oedem. Geringe Menge mit Blut tingirter, trüber Flüssigkeit. Mikroskopisch: Sehr zahlreiche wohlerhaltene rothe Blutkörperchen, spärlichere weisse, keine freie Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

Getödtet den 25./VI. 1891 2 Uhr 15 Min. Nachmittags ($51^1/_2$ Std.). Gewicht 300 ^{grm}.

Section: Impfstelle derb, kein Oedem. Unter der Haut gelbe, schmierige Masse, atrophischem Fett ähnlich. Leber gelbbraun. Milz ca. $^3/_4$ ^{cm} lang, $^1/_2$ ^{mm} dick, wurstförmig. Lungen und Nieren anscheinend normal. — Auf Platten von Haut, Leber, Milz, Nieren, sowie auf Agarstrichcultur von Herzblut kein Milzbrand. Auf Deckglaspräparaten von Haut, Herzblut, Leber, Milz und Nieren keine freie Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Auf Schnittpräparaten von Haut: Sehr starke Infiltration im Unterhautzellgewebe, ältere kleine Blutergüsse, umgeben von Leukocytenwall. Im theilweise nekrotischen Muskel starke zellige Infilration, ausgehend von den Gefässen, keine Bacillen. Leber: Stellenweise Kerne auffallend schlecht gefärbt, keine Milzbrandbacillen. Milz zeigt nur Vergrösserung der Follikel, sonst nichts Besonderes, wenig Pigment, keine Milzbrandbacillen. Niere nichts Besonderes, keine Milzbrandbacillen.

Taube 483,

röthlichbraun, rothschillernd mit weissem Kopf, erhält den 27./V. 1891 0·2 ^{ccm} Bouillonsuspension einer 3tägigen Agarreincultur von Anthrax H. C. subcutan links. 28./V. kaum nachweisbare Schwellung der Infectionsstelle; diese ist etwas weissgelblich.

Am 25./VI. 1891 ganz ohne Residuen, wird um 9 Uhr 30 Min. Vormittags mit 1tägiger Agarreincultur von homogenem Anthrax von links aus in eine Hauttasche der rechten Seite geimpft. Gewicht 360 ^{grm}.

12 Uhr Mittags ($2^1/_2$ Std.): Impfstelle blass, prall gespannt, ödematös, ziemlich reichliche klare, seröse Flüssigkeit, an der Haut bald gerinnend.

Mikroskopisch: Zellen sehr spärlich; zahlreiche Milzbrandbacillen, meist kurz, doch auch kürzere Ketten; viele mehr oder weniger degenerirt, violett oder abgeblasst, gequollen, körnig, aber auch normale blaue. Fast alle sind frei; in einem Präparat sind einige Leukocyten von ihnen dicht umlagert; auch einige unzweifelhafte aber spärliche Phagocyten. Agarstrich: Zahlreiche zerstreute grosse Anthraxcolonieen.

2 Uhr Nachmittags ($4^1/_4$ Std.): Impfstelle blass, prall gespannt, sehr deutlich ödematös. Reichlich klare seröse Flüssigkeit. Mikroskopisch: Leukocyten mässig reichlich. Milzbrandbacillen kurz oder kurze Ketten. theils normal, theils deutlich degenerirt, körnig, gequollen, abgeblasst, mehr violett. Auch vereinzelte Phagocyten. Agarstrich: Ganze Oberfläche bedeckt von confluirenden Anthraxcolonieen (mit Condenswasser verbreitet bei Neigen des Glases!).

4 Uhr Nachmittags ($6^1/_2$ St.): Impfstelle blass, prall gespannt, doch nicht so stark wie um 2 Uhr. Sehr reichliche, seröse, gelbliche, trübe Flüssigkeit. Mikroskopisch: Leukocyten reichlich. Einige freie degenerirte und blasse Milzbrandbacillen; sehr spärliche Leukocyten mit Bacillen (degenerirt). Agarstrich: Einige einzelne Milzbrandcolonieen.

26./VI. 1891 11 Uhr Vormittags ($25^1/_2$ Std.): Impfstelle etwas abgeschwollen, derb; angetrocknete Kruste. Ziemlich reichliche, etwas trübe Lymphe. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten, keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Der Grund des Präparates ist stark mitgefärbt. Agarstrich: Negativ, steril.

6 Uhr 30 Min. Nachmittags (33 Std.): Impfstelle kaum noch geschwollen, derb infiltrirt. Sehr wenig gelblich trübe Flüssigkeit, dann gleich Blut. Mikroskopisch: Zahlreiche rothe Blutkörperchen und Leukocyten; einige spärliche grosse Zellen. Keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

Getödtet den 27./VI. 1891 6 Uhr Nachmittags ($56^1/_2$ Std.). Gewicht 370 ^{grm}.

Section: Die Impfstelle ist kaum verdickt, mit angetrockneten Krusten. Unterhautzellgewebe ohne Oedem, zeigt gelblich schmierige, atrophischem Fett ähnliche Masse. Muskel darunter anscheinend intact. Leber braungelb, stellenweise leicht roth marmorirt. Milz klein, $^1/_2$ ^{cm} lang, 1 ^{mm} breit, wurstförmig. Nieren und Lungen anscheinend normal. Auf Platten von Haut, Leber, Milz, Nieren, sowie auf Agarstrichcultur von Herzblut keine Milzbrandcolonieen. In Deckglaspräparaten von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Auf Schnittpräparaten von Haut: Verhältnissmässig geringe zellige Infiltration der Haut; an einer Stelle in einem Präparat 3 stark degenerirte, aber unzweifelhafte Bacillen, an Grösse Milzbrandbacillen gut entsprechend, ob freiliegend oder in Zellen schwer zu entscheiden. Im Muskel zellige Infiltration von Gefässen ausgehend. Leber deutliche beginnende zellige Infiltration um die Gefässe herum. Keine Milzbrandbacillen. Milz nicht vergrössert; nichts Besonderes zu bemerken, keine Milzbrandbacillen, ebenso in der Niere.

Taube 486,

schwärzlich, mit Grünschiller, erhält am 27./V. 1891 0·2 ^{ccm} Bouillonsuspension einer 3 tägigen Agarcultur von Anthrax H. C. subcutan links. Am 28./V. 1891 blasser Knoten von ca. 1 ^{cm} Umfang an der Injectionsstelle. Am 25./VI. 1891 als Residuen der ersten Impfung gelblicher Knoten von etwas über Linsengrösse an der Impfstelle. Gewicht 355 ^{grm}. Die Taube wird jetzt 9 Uhr 45 Min. Vormittags mit 2 tägiger Cultur von Anthrax H. C. wie die Vorigen von links in eine Hauttasche der rechten Seite geimpft.

12 Uhr 15 Min. Mittags ($2^1/_2$ Std.): Impfstelle blass, etwas geschwollen. Geringe Menge trüber, gelblicher, leicht sanguinolent verfärbter Flüssigkeit. Mikroskopisch: Sehr zahlreiche Milzbrandbacillen, frei, fast alle mehr oder weniger degenerirt, kurz, zerbröckelt, schlecht gefärbt mit helleren Flecken (nicht Sporen!). Rothe Blutkörperchen zahlreich, aber im Zerfall begriffen, Hämoglobin diffundirt. Leukocyten selten, sehr selten mit Bacillen im Innern. Agarstrich: Dicke Auflagerung im Strich und einige einzelne Anthraxcolonieen.

2 Uhr 15 Min. Nachmittags ($4^1/_2$ Std.): Impfstelle etwas blass, wenig geschwollen. Geringe Menge trüber gelblicher, etwas röthlich verfärbter Flüssigkeit. Mikroskopisch: Die Zahl der Milzbrandbacillen ist geringer geworden; dieselben sind in der Mehrzahl gut erhalten und erwecken durch ihr Aussehen fast den Verdacht, dass sie frisch vermehrt seien; viele sind mehr oder weniger degenerirt. Leukocyten reichlich, ebenso frische rothe Blutkörperchen. Phagocyten sehr reichlich. Agarstrich: Einige grosse, theilweise auch confluirende Anthraxcolonieen.

4 Uhr Nachmittags ($6^1/_4$ Std.): Impfstelle blass, deutlich stärker geschwollen, ödematös. Geringe Menge etwas trüber, gelblicher Flüssigkeit. Zellen spärlicher, Leukocyten reichlich; vereinzelte guterhaltene rothe Blutkörperchen. Weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich: Eine einzelne Milzbrandcolonie.

26./VI. 1891 11 Uhr 15 Min. Vormittags ($25^1/_2$ Std.): Impfstelle abgeschwollen, derb, nicht ödematös. Mässige Menge trüber graulichgelber Flüssigkeit. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten, auch grosse Zellen, vereinzelte rothe Blutkörperchen. Weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

6 Uhr 30 Min. Nachmittags ($32^3/_4$ Std.): Impfstelle ganz abgeschwollen, derb, nicht ödematös. Etwas, sofort beim Austritt aus der Capillare theilweise gerinnendes Blut und sehr wenig trübe Lymphe. Mikroskopisch: Zahlreiche zerfallende rothe Blutkörperchen; wenig Leukocyten und grössere Zellen, Fibringerinnsel. Keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

Die Taube wird am 28./VI. 1891 Vormittags 9 Uhr ($71^1/_4$ Std.) getödtet.

Section: Impfstelle wenig verdickt, derb; kein Oedem. Unterhautzellgewebe mässig reichlich, gelblich schmierige atrophischem Fett ähnliche Masse. Leber braungelb. Milz ca. $^1/_2$ ^{cm} lang, ca. $^3/_4$ ^{mm} dick. Lungen und Nieren blutreich, anscheinend normal. Auf Deckglaspräparaten

von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Auf Platten von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren, sowie auf Agarstrichcultur von Herzblut keine Milzbrandcolonieen. Auf Schnittpräparaten von Haut: Sehr starke zellige Infiltration des Unterhautzellgewebes. Einige ganz vereinzelte freiliegende degenerirte Bacillen, an Grösse Milzbrandbacillen entsprechend; auch einige deutliche Phagocyten. In Leber, Milz, Niere nichts Besonderes, keine Milzbrandbacillen.

Taube 488

erhält am 27./V. 1891 0·2 ccm Bouillonsuspension von 3tägiger Agarreincultur von Anthrax H. C. subcutan links. Am 28./V. ganz geringe Infiltration der Injectionsstelle.

Am 27./VI. 1891 Impfstelle ohne alle Residuen der früheren Impfung; die Taube ist munter, Gewicht 350 grm. Die Taube wird jetzt 11 Uhr 30 Min. Vormittags zum zweiten Male mit 1tägiger Agarcultur von homogenem Anthrax von links aus in eine Hauttasche der rechten Seite geimpft. Die Hauttasche füllte sich dabei mit Blut.

5 Uhr 30 Min. Nachmittags (6 Std.): Impfstelle stark geschwollen, schwarzroth; rechts in der Umgebung Oedem. Aus der Impfwunde sickert dünnflüssige, trübe, blutig gefärbte Flüssigkeit. Mikroskopisch: Sehr zahlreiche rothe Blutkörperchen, weisse verhältnissmässig selten; auch grössere Zellen. Milzbrandbacillen vereinzelt, frei, kurzgliedrig, mehr oder weniger degenerirt. Agarstrich: Reichliche Auflagerung von Anthrax.

28./VI. 1891 8 Uhr 45 Min. Morgens ($21^1/_4$ Std.): Impfstelle weniger geschwollen, doch noch prall ödematös. An der Impfwunde grosser Tropfen trüber, schmutzig gelbröthlicher Flüssigkeit. Bei Einstich ziemlich klare gelbliche, etwas röthlich gefärbte Flüssigkeit. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten, auch rothe guterhaltene Blutkörperchen. Milzbrandbacillen sehr selten, frei, mehr oder weniger degenerirt. Auch einige Leukocyten mit Milzbrandbacillen. Agarstrich: Weniger reichlich Anthrax.

12 Uhr Mittags ($24^1/_2$ Std.): Die Impfstelle ist weniger geschwollen. Aus der Impfwunde sickert fortdauernd reichlich trübe serosanguinolente, schmutzig gefärbte Flüssigkeit, welche schon Gerinnsel bildet. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten und gut erhaltene rothe Blutkörperchen, weder Milzbrandbacillen, noch Phagocyten beobachtet. Agarstrich: Negativ, steril.

29./VI. 1891 10 Uhr 45 Min. Vormittags ($47^1/_4$ Std.): Impfstelle mehr abgeschwollen, etwas bläulich, derb. Einige eingetrocknete Krusten. Bei Einstich zuerst etwas Blut, dann reichlich gelbe, etwas trübe Flüssigkeit. Mikroskopisch: Zahlreiche schlecht gefärbte Leukocyten und zerstörte rothe Blutkörperchen, auch grössere Zellen. Keine freie Milzbrandbacillen; jedoch in einem Präparat ein Leukocyt mit 2 wohlerhaltenen eingeschlossenen Milzbrandbacillen. Agarstrich: Negativ, steril.

4 Uhr 45 Min. Nachmittags ($53^1/_4$ Std.): Impfstelle noch mehr abgeschwollen, dunkel verfärbt. Bei Einstich reichlich gelbe trübe Flüssig-

keit. Mikroskopisch: Zahlreiche schlecht gefärbte Leukocyten und zerfallende rothe Blutkörperchen, auch einige grössere Zellen, welche selten einige Leukocyten, ja auch Erythrocyten (einer sogar 2 Erythrocyten) eingeschlossen zeigen. Keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten mit Milzbrandbacillen. Agarstrich: Negativ, steril.

Getödtet den 30./VI. 1891 10 Uhr Vormittags ($70^1/_2$ Std.). Gewicht 340 grm.

Section: Impfstelle kaum verdickt. An der Infectionstelle unter der Haut theilweise eine gelbliche schmierige, atrophischem Fett ähnliche Schicht, theilweise auch an einer Stelle etwas grünliches Oedem(?). Leber braungelb. Milz ca. $1^1/_4$ cm lang, $^1/_2$ cm dick, bohnenförmig. Nieren und Lungen anscheinend normal. Auf Deckglaspräparaten von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren keine freie Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Auf Platten von Haut, Leber, Milz und Nieren, sowie auf Agarstrichcultur von Herzblut keine Anthraxcolonieen. Auf Schnittpräparaten von Haut: Sehr starke dichte Infiltration des Unterhautzellgewebes mit Rundzellen in einem netzförmigen Reticulum; zahlreiche neugebildete Bindegewebszellen. Dazwischen eingelagerte grössere und kleinere Blutungen, umgeben von dichtem Leukocytenwall. Stellenweise fädiges Fibrin. Im Muskel stellenweise Infiltrationsherde um die Gefässe; theilweise auch Degeneration von Muskelfasern. Weder freie Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Leber: Deutliche Infiltration von Gefässen ausgehend. Milz: Vergrösserung der Follikel, wenig Pigment; sonst ebenso wie in der Niere nichts Besonderes.

Taube 489

erhält am 27./V. 1891 0·2 ccm Bouillonsuspension einer 3 tägigen Agarreincultur von Anthrax H. C. subcutan unter die linke Brusthaut. Am 28./V. geringe Infiltration. Es bildet sich allmählich ein Sequester an der Impfstelle. Am 27./V. sind keine Reizerscheinungen mehr zu sehen. An der früheren Impfstelle findet sich als Residuum der vorigen Impfung eine derbe Verdickung mit gelber Verfärbung der Haut. Aus einer taschenartigen Bildung lässt sich ein gelbliches, trockenes, hornartiges, ca. 1 cm langes, $^1/_2$ cm breites sequesterartiges Gebilde leicht und ohne Blutung loslösen. — Gewicht 390 grm. Die Taube wird jetzt 27./VI. 1891 11 Uhr 45 Min. Vormittags zum zweiten Male mit 2 tägiger Agarreincultur von homogenem Anthrax von links aus wie die Vorigen in eine Hauttasche der rechten Seite geimpft.

6 Uhr Nachmittags ($6^1/_4$ Std.): Impfstelle mässig geschwollen, ziemlich bedeutende Menge trüber, gelblicher, nicht gerinnender Flüssigkeit. Mikroskopisch: Mässig zahlreiche Bacillen, kurz bezw. kurze Kettchen bildend, überwiegend wohlerhaltene, aber auch degenerirte, fast alle frei; aber auch 2 Phagocyten bemerkt. Leukocyten zahlreich, zeigen bei Eosinnachfärbung rosa Körnungen (Eosinophile Granulationen?). Agarstrich: Reichliche Auflagerung von Anthrax.

28./VI. 1891 9 Uhr Vormittags ($21^1/_4$ Std.): Impfstelle kaum noch geschwollen, leicht verdickt, derb. Bei Einstich an einer Stelle blutige, an

anderer Stelle sehr geringe Menge trüber gelblicher Flüssigkeit. **Mikroskopisch:** Zahlreiche wohlerhaltene rothe Blutkörperchen und Leukocyten. Keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. **Agarstrich:** Negativ, steril.

12 Uhr Mittags ($24^1/_4$ Std.): **Impfstelle** wenig verdickt, derb; wenig trübe, röthlichgelbe Flüssigkeit mit Blut, sofort gerinnend. **Mikroskopisch:** Derselbe Befund wie um 9 Uhr; weder Milzbrandbacillen, noch Phagocyten. **Agarstrich:** Negativ, steril.

29./VI. 1891 11 Uhr Vormittags ($47^1/_4$ Std.): **Impfstelle** wenig verdickt, derb. Wenig trübe, gelbröthliche Flüssigkeit mit Blut, schnell gerinnend. **Mikroskopisch:** Fast reines Blut, die rothen Blutkörperchen zum Theil zerfallend, Fibrin(?). **Agarstrich:** Negativ, steril.

5 Uhr Nachmittags ($53^1/_4$ Std.): **Impfstelle** wenig verdickt, derb, wenig trübe gelblichröthliche, schnell gerinnende Flüssigkeit. **Mikroskopisch:** Viele Leukocyten, auch grosse violette gekörnte Zellen (Mastzellen?); spärliche zerfallene rothe Blutkörperchen. Weder Milzbrandbacillen, noch Phagocyten. **Agarstrich:** Negativ, steril.

Die Taube wird getödtet 30./VI. 1891 5 Uhr 30 Min. Nachmittags ($77^3/_4$ Std.). Gewicht 390 grm.

Section: **Impfstelle** derb, mit angetrockneten Krusten. **Haut** etwas verdickt, darunter kein Oedem, aber mässig reichlich gelbliche, schmierige, atrophischem Fett ähnliche Masse. **Leber** braungelb. **Milz** ca. 1 cm lang, 2—3 mm dick, fast bohnenförmig. An **Lungen** und **Nieren** nichts Besonderes. Auf **Platten** von Haut, Leber, Milz und Nieren, sowie auf Agarstrichcultur von Herzblut keine Anthraxcolonieen. Auf **Deckglaspräparaten** von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Auf **Schnittpräparaten** von Haut: Sehr starke Infiltration im Unterhautzellgewebe, auch abgekapselte kleine Blutungen. An zwei Stellen Bacillenreste, anscheinend freiliegend. **Leber:** Zellinfiltration um die Gefässe; sonst wie in der **Niere** nichts Bemerkenswerthes, keine Milzbrandbacillen. **Milz:** Schwellung der Follikel. Mässig zellreiche pigmenthaltige Zellen. Keine Milzbrandbacillen.

Taube 487

erhält am 27./V. 1891 0·2 ccm Bouillonsuspension von 3tägiger Agarreincultur von Anthrax H. C. subcutan links. Am 28./VI. mässige Infiltration der Infectionsstelle. Es bildet sich allmählich eine circumscripte Hautnekrose. Die Hautstelle stösst sich ab als ein schalenartiger Schorf von ca. 2 cm Länge und $^3/_4$ cm Breite. Am 20./VI. wird derselbe mit leichter Mühe losgelöst; auf seiner Rückseite eine schmierige gelbliche Masse, welche mikroskopisch aus mehr oder weniger zerfallenen Eiterkörperchen besteht und weder freie Milzbrandbacillen noch Phagocyten zeigt. Eine Strichcultur davon bleibt steril. Die **Impfstelle** unter dem Schorf zeigte gute Granulationen und heilt jetzt rasch. Am 30./VI. ist sie vollkommen überhäutet. Die Taube ist munter, Gewicht 360 grm. Sie wird jetzt am 30./VI. 1891 9 Uhr 15 Min. Morgens zum zweiten Male von links aus mit 1tägiger Anthraxagar H. C. wie die Vorigen in eine Hauttasche der rechten Seite geimpft.

10 Uhr 15 Min. (1 Std.): Blutverlust durch einen unbeabsichtigten Hautschnitt (beim Abschneiden der Federn). Impfstelle leicht geschwollen, blass, ödematös; wenig trübe, gelblichröthliche Flüssigkeit. Mikroskopisch: Milzbrandbacillen zahlreich, einzeln oder in kürzere Kettchen zerfallen. Viele gut erhalten, viele aber auch bereits mehr oder weniger degenerirt, alle frei. Zellen spärlich, zerfallene rothe Blutkörperchen und ganz vereinzelte Leukocyten. Agarstrich: Fast die ganze Oberfläche bedeckt von erhabenen Milzbrandcolonieen.

11 Uhr 15 Min. Vormittags (2 Std.): Die Taube hat einen ziemlich starken Blutverlust durch die unbeabsichtigte Hautwunde gehabt. Die Blutung steht zwar schnell, fängt aber immer wieder von Neuem an, da die Wunde bei Bewegungen bezw. beim Herausnehmen der sehr ungeberdigen starken Taube aus dem Käfig sich wieder öffnet. Impfstelle leicht geschwollen, ödematös, reichlichere trübe gelbliche Flüssigkeit. Mikroskopisch: Milzbrandbacillen etwas weniger zahlreich, theilweise sehr gut und kräftig, auch wieder einige etwas längere Ketten (wie frisch ausgewachsen), viele degenerirt, frei. Zellen etwas reichlicher, auch vereinzelte Phagocyten. Agarstrich: Reichliche erhabene Anthraxcolonieen.

12 Uhr 15 Min. Mittags (3 Std.): Die Blutung steht. Impfstelle wenig geschwollen; wenig trübe gelbliche Flüssigkeit. Mikroskopisch: Leukocyten stellenweise zahlreich. Milzbrandbacillen spärlicher als im vorigen Präparat, grossentheils wohlerhalten und typisch, auch Bacillenverbände; daneben einzelne frei degenerirte. Ausserdem nicht selten stellenweise Leukocyten mit wechselndem Gehalt von theils wohlerhaltenen, theils mehr oder weniger degenerirten Bacillen. Agarstrich: Ziemlich zahlreiche (15—20), auch grössere, Anthraxcolonieen.

1 Uhr 15 Min. Mittags (4 Std.): Impfstelle kaum geschwollen; wenig trübe gelbliche Flüssigkeit. Mikroskopisch: Leukocyten reichlich, wie vorher. Phagocyten etwas reichlicher, auch einige Makrophagen. Sonst Milzbrandbacillen kurz, wenniggliedrig, noch wohlerhalten; degenerirte freie verhältnissmässig selten. Agarstrich: Vereinzelte erhabene Anthraxcolonieen, mehr oder weniger gross, doch meist klein (13 Std.).

2 Uhr 15 Min. Nachmittags (5 Std.): Impfstelle wenig geschwollen, an den vorigen Stichöffnungen stehen 2 Tropfen trüber gelblicher Flüssigkeit. Mikroskopisch: Leukocyten sehr reichlich. Milzbrandbacillen seltener wie vorher, frei, theils guterhalten, theils degenerirt. Hin und wieder Phagocyten. Agarstrich: Fünf grössere und kleinere Milzbrandcolonieen.

3 Uhr 15 Min. Nachmittags (6 Std.): Impfstelle noch weniger, kaum noch merklich geschwollen. Kaum noch etwas trübe gelbliche Flüssigkeit erhalten. Mikroskopisch: Leukocyten zerfallend. Von Milzbrandbacillen kaum noch freie vorhanden, diese in Häufchen von Bröckeln. Phagocyten nicht selten. Agarstrich: Vereinzelte grössere und kleinere Colonieen.

4 Uhr 15 Min. Nachmittags (7 Std.): Impfstelle abgeschwollen; knapp noch sehr trübe gelbliche Flüssigkeit für ein Deckgläschen und ein Röhrchen. Mikroskopisch wie vorher. Agarstrich: Noch zahlreiche, aber sehr kleine Milzbrandcolonieen.

5 Uhr 15 Min. Nachmittags (8 Std.): Impfstelle unverändert, wie vorher. Mikroskopisch: Sowohl in Leukocyten, als auch frei, fast nur

noch mehr oder weniger degenerirte schlecht gefärbte Bacillenbröckel vorhanden. Leukocyten und Phagocyten weniger zahlreich. Agarstrich: Negativ, steril.

6 Uhr 15 Min. Nachmittags (9 Std.): Impfstelle unverändert, wie vorher. Mikroskopisch: Zahlreiche schlechtgefärbte Leukocyten; Fibringerinnsel. Weder freie Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

1./VII. 1891 11 Uhr Vormittags ($25^3/_4$ Std.): Impfstelle abgeschwollen; geringe Menge trüber röthlicher Flüssigkeit (1 Präparat, 1 Röhrchen). Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten zusammengeklumpt, auch zerfallene rothe Blutkörperchen, fädige Fibringerinnsel, weder freie Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

Getödtet 1./VII. 1891 4 Uhr 30 Min. Nachmittags ($31^1/_4$ Std.). Gewicht 340 grm.

Section. Impfstelle etwas derb. An der Injectionsstelle keine Spur von Oedem; theilweise eine gelbliche, atrophischem Fettgewebe ähnliche dünne Schicht im Unterhautzellgewebe. Die Hautwunde links verschorft, ebenso der unbeabsichtigte, oben erwähnte Hautschnitt. Leber ganz blass, graulehmgelb. Milz ca. 1 cm lang, ca. $^1/_4$—$^1/_2$ ccm dick, fast bohnenförmig, doch ist das dem Pankreas zugekehrte Ende dicker. Nieren und Lungen anscheinend normal. Auf Deckglaspräparaten von Herzblut, Haut, Leber, Milz, Nieren weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich von Herzblut negativ, steril. Auf Platten von Leber, Milz und Nieren keine Milzbrandcolonieen. Auf Originalplatte von Haut zahlreiche atypische, auf Anthrax verdächtige kleine Colonieen, auf Platte I einige ebensolche, aber grössere Colonieen. Bei weiterer Verimpfung erweisen sich die Colonieen als ein Anthrax von schlechtem kümmerlichen Wachsthum mit Neigung bei nicht genügend häufiger Uebertragung schlecht oder gar nicht mehr anzugehen. Auf Schnittpräparaten von Haut starke Rundzelleninfiltration, Neubildung von Bindegewebe, sich abkapselnde kleine Blutungen; stellenweise um Gefässe herum auch Infiltrationen im Muskel. Keine Milzbrandbacillen. In Leber, Lunge, Niere nichts Besonderes zu bemerken. In der Milz Follikel vergrössert. Nicht selten pigmentschollenhaltige Zellen. Keine Milzbrandbacillen.

Taube 482

erhält am 27./V. 1891 0·2 ccm Bouillonsuspension einer 3 tägigen Agarreincultur von Anthrax H. C. subcutan unter die Haut links; übersteht die Impfung gut. Am 2./VII. 1891 anscheinend ganz normal. Gewicht 340 grm. Sie wird jetzt am 2./VII. 5 Uhr 45 Min. Morgens mit 1 tägiger Agarcultur von homogenem Anthrax von links aus in eine Hauttasche der rechten Seite geimpft.

6 Uhr 45 Min. Morgens (1 Std.): Impfstelle kaum etwas dicker, blass. Mit Mühe etwas röthliche Flüssigkeit, genügend für 2 Präparate und 1 Röhrchen zu entnehmen. Mikroskopisch: Sehr zahlreiche Milzbrandbacillen, meist als deutlich segmentirte längere Verbände, oft schlecht gefärbt, mehr oder weniger violett, fast alle nicht gleichmässig, sondern mit

lichten Flecken; selten blaugefärbte homogene Bacillen. Dazwischen Zellen sparsam, nur stellenweise reichlicher, hauptsächlich schlecht gefärbte Rester untergehender rother Blutkörperchen mit grösseren blauen Kerngebilden. Keine sicheren Leukocyten. Alle bacillenfrei. Fibringerinnsel. Agarstrich: Reichliche Anthraxcolonieen.

7 Uhr 45 Min. Morgens (2 Std.): Impfstelle kaum verdickt, blass. Mit Mühe etwas rothe trübe Flüssigkeit für 1 Präparat und 1 Röhrchen zu gewinnen. Mikroskopisch: Bacillen stellenweise zahlreich, nicht mehr in dichten Bündeln, sondern kürzere Glieder, theilweise mit lichten Flecken, schlecht gefärbt, oft Glieder ausgefallen. Zellen nicht reichlich; grossentheils untergehende rothe Blutkörperchen, spärliche Leukocyten. Phagocyten nicht bemerkt. Agarstrich: Reichliche Anthraxcolonieen.

8 Uhr 45 Min. Morgens (3 Std.): Impfstelle wie vorher; knapp trübe röthliche Flüssigkeit für ein Deckgläschen und ein Röhrchen zu gewinnen. Mikroskopisch: Bacillen spärlicher, noch kürzer geworden, schlecht gefärbt, mit hellen Lücken und degenerirt; freiliegend. Zellen spärlich, noch keine Phagocyten bemerkt. Agarstrich: Reichliche Anthraxcolonieen.

9 Uhr 45 Min. Morgens (4 Std.): Impfstelle schwach, aber deutlich ödematös. Haut etwas emporgehoben, prall, blass. Mässig reichliche trübe gelblichröthliche Flüssigkeit. Mikroskopisch: Bacillen spärlich, schlecht gefärbt, noch kürzer geworden. Zellen reichlicher, auch Leukocyten. Nicht selten zerstreute Leukocyten, auch grössere Zellen mit einem bis mehreren Bacillen. Die ganz überwiegende Mehrzahl der Bacillen liegt jedoch frei, theils wohlerhalten, theils in allen Stadien der Degeneration. Agarstrich: Reichliche Anthraxcolonieen.

10 Uhr 45 Min. Morgens (5 Std.): Impfstelle stärker geschwollen, deutlich ödematös, blass, prall gespannt. Reichliche Menge gelblicher trüber Flüssigkeit. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten. Milzbrandbacillen theils frei degenerirend, theils in Mikrophagen in allen Stadien der Degeneration. Agarstrich: Reichliche Anthraxcolonieen.

11 Uhr 45 Min. Vormittags (6 Std.): Impfstelle noch stärker geschwollen, ödematös, prall gespannt. Reichliche trübe gelbliche Flüssigkeit. Mikroskopisch: Leukocyten etwas weniger reichlich. Kerne von zerfallenen rothen Blutkörperchen. Milzbrandbacillen ebenfalls spärlicher, fast alle mehr oder weniger degenerirt. Auch Mikrophagen. Die Zahl der freien Bacillen nimmt in ihrem Verhältniss zu den Phagocyten ab. Agarstrich: Reichliche Anthraxcolonieen.

12 Uhr 45 Min. Mittags (7 Std.): Impfstelle stärker geschwollen, ödematös, blass, prall gespannt. An den Stichöffnungen steht ziemlich viel trübe gelbe Flüssigkeit. Mikroskopisch: Leukocyten zahlreich, auch zahlreiche degenerirte rothe Blutkörperchen. Milzbrandbacillen etwas seltener, theils frei degenerirt, aber auch in Mikrophagen mehr oder weniger degenerirt. Agarstrich: Reichliche Anthraxcolonieen.

1 Uhr 45 Min. Mittags (8 Std.): Die Impfstelle erscheint etwas abgeschwollen, aber noch prall gespannt, blas. Noch reichliche Menge sehr trüber gelber Flüssigkeit, aber weniger wie vorher. Mikroskopisch: Dasselbe wie vorher, freie, schlecht gefärbte degenerirende Milzbrandbacillen

spärlicher, Mikrophagen zahlreicher, mit mehr oder weniger degenerirenden Milzbrandbacillen oder Bröckeln derselben. Agarstrich: Mässig reichliche Anthraxcolonieen.

2 Uhr 45 Min. Nachmittags (9 Std.): Impfstelle mehr abgeschwollen, fängt an derb zu werden, aber noch prall und etwas blass. Mässig reichliche sehr trübe Flüssigkeit, sparsamer als vorher, mit Tendenz zu gerinnen. Mikroskopisch: Sehr schwach gefärbte Leukocyten. Milzbrandbacillen spärlich, fast nur schattenhafte und zerbröckelte Exemplare. Auch vereinzelte Mikrophagen mit Bacillen und Bacillenbröckeln. In einem Präparat zerfallene rothe Blutkörperchen und Gerinnungen (Fibrin?). Agarstrich: eine einzige Anthraxcolonie.

3 Uhr 45 Min. Nachmittags (10 Std.) Impfstelle noch mehr abgeschwollen, derber, prall gespannt. Bei Einstich grosser Blutstropfen, der sofort gerinnt; aus einer anderen Stelle mässig reichliche, sehr trübe gelbröthliche Flüssigkeit. Mikroskopisch: Sehr reichliche Leukocyten, auch zerfallene rothe Blutkörperchen, keine freie Milzbrandbacillen gefunden, dagegen einige vereinzelte Mikrophagen mit Bacillen bezw. Bacillenbröckeln. Agarstrich: Negativ, steril.

4 Uhr 45 Min. Nachmittags (11 Std.): Impfstelle noch mehr abgeschwollen, derber. Aus einer abgesackten, am stärksten erhabenen Stelle, ziemlich über dem Kamm des Sternum noch mässig reichlich trübe gelbliche Flüssigkeit, etwas klarer wie vorher. Mikroskopisch: Zahlreiche Leukocyten und rothe Blutkörperchen; auch vereinzelte grössere blauviolette Zellen. Keine Milzbrandbacillen, keine Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

5 Uhr 45 Min. Nachmittags (12 Std.): Impfstelle noch mehr abgeschwollen, derb; bei Anstechen fast reines Blut, das fast momentan schon in der Capillare gerinnt. Mikroskopisch: Zahlreiche rothe zerfallene und weisse Blutkörperchen; Gerinnungen; auch einige grössere Zellen mit blauem Protoplasma. Weder Milzbrandbacillen, noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

6 Uhr 45 Min. Nachmittags (13 Std.): Impfstelle noch mehr abgeschwollen, derb; bei Anstechen nur Blut, das sofort in der Capillare gerinnt. Mikroskopisch: Fast reines Blut mit Fibringerinnseln, weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

7 Uhr 45 Min. Abends (14 Std.): Impfstelle derb, abgeschwollen, kein Oedem, keine Lymphe, nur Blut. Mikroskopisch: Blutkörperchen, zerfallene rothe Blutkörperchen, Leukocyten, auch nicht selten grössere blauviolette Zellen; weder Milzbrandbacillen noch Phagocyten. Agarstrich: Negativ, steril.

Die Taube wird jetzt 7 Uhr 45 Min. Abends nach 14 stündiger Versuchsdauer getödtet. Gewicht 350 ^{grm}.

Section: Impfstelle derb, abgeschwollen, ohne Oedem; unter der Haut fast trockene, gelbliche, schmierige Masse. Hautwunde links verschorft. Leber blass, braungelb. Milz über bohnengross, blaugrauröthlich, über $^1/_2$ ^{cm} im Durchmesser. Lungen und Nieren anscheinend normal. In Deckglaspräparaten von Herzblut, Haut, Leber, Milz und Nieren weder Milzbrand-

bacillen noch Phagocyten. Originalplatte von Haut dicht bedeckt mit atypischen kleinen, auf Anthrax verdächtigen Colonieen. Auf Platte I grössere oberflächliche und kleine tiefe atypische ebensolche Colonieen; auf Platte II einzelne kleine ebensolche. Auf Platten von Leber, Milz und Nieren, sowie auf Agarstrichcultur von Herzblut keine Milzbrandcolonieen. Auf Schnittpräparaten. Haut: Ziemlich bedeutende Infiltration des Unterhautzellgewebes. Hier und da zerstreut einige degenerirende Milzbrandbacillen. Auch 2 deutliche Phagocyten gesehen. Stellenweise in kernlosen Stellen der Epidermis selbst, wie es scheint, in Lymphspalten liegend, sehr wohlerhaltene Häufchen von Bacillen, dazwischen aber alle Uebergänge von Degenerationsformen bis zu Bacillen, die nur noch durch eine staubartig feine farbige Körnung angedeutet sind, freiliegend. Leber: Infiltrationen um die Gefässe. Theils freiliegend, theils auch zu mehreren zusammen in Endothelien und Leukocyten einige stark degenerirte Bacillen und Fragmente von solchen. Milz: Follikel stark vergrössert. Hier und da vereinzelte degenerirte Milzbrandbacillen (?), wie es scheint alle frei. Wenigstens finden sich keine sicheren Phagocytenbilder. Niere: Nichts Besonderes.

Litteratur-Verzeichniss.

1. S. Arloing, Un mot sur l'immunité naturelle *Arch. de méd. expériment. et d'anat. patholog.* 1890. p. 39.

2. Barbacci u. Martinotti, Ueber acute Milzbrandschwellung bei Infectionskrankheiten. Vorläufige Mittheilung. *Centralblatt für Pathologie* Bd. I. Nr. 2. S. 49.

3. Dieselben, Ueber die Physiopathologie des Milzbrandes. *Fortschritte der Medicin.* 1891. Nr. 9, S. 371. Nr. 10, S. 411. Nr. 11, S. 451.

4. Baumgarten, *Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen für 1888.* S. 431—434.

5. Derselbe, *Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen für 1890.* Braunschweig, Harald Bruhn.

6. Derselbe, *Lehrbuch der pathologischen Mykologie.* Braunschweig, Harald Bruhn.

7. Derselbe, Beiträge zur pathologischen Mykologie. Experimentelle Arbeiten über die Bedeutung der Phagocyten für Immunität und Heilung. *Centralblatt für klinische Medicin.* 1888. Bd. IX. Nr. 29. S. 513.

8. Behring, Ueber die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. *Ebenda.* 1888. Bd. IX. Nr. 38. S. 681.

9. Behring und Nissen, Ueber bacterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Ein Beitrag zur Immunitätsfrage. *Diese Zeitschrift.* 1890. Bd. VIII. Hft. 3. S. 412—433.

10. H. Bitter, Ueber die Verbreitung des Vaccins und über die Ausdehnung des Impfschutzes im Körper des Impflings. *Ebenda.* 1888. Bd. IV. S. 299—317.

11. Bollinger, *Beiträge zur vergleichenden Anatomie und patholog. Anatomie.* München 1872. Rudolph Oldenbourg.

12. Bonome, Ueber einige experimentelle Bedingungen, welche die bacterienvernichtende Eigenschaft des Blutes verändern. *Centralblatt für Bacteriologie.* 1890. Bd. VIII. Nr. 7. S. 199.

13. Bouchard, Théorie de l'infection. *Verhandlungen des X. internationalen medicinischen Congresses.* 1891. Bd. I. S. 49.

14. Boutet, *Recueil de médéc. vétérin.* 1852. Referat im *Repertor. der Thierheilkunde* von Hering, 1852. 13. Jahrg., S. 238 u. Cannstatt's *Jahresbericht über die Leistungen in der Thierheilkunde im Jahre 1852*, S. 15.

15. C. Braem, Untersuchungen über die Degenerationserscheinungen pathogener Bacterien im destillirten Wasser. *Inaugural-Dissertation.* Königsberg 1889. Abgedruckt in Ziegler's *Beiträge zur pathologischen Anatomie.* Bd. VII. S. 13.

16. H. Buchner, Ueber die bacterientödtenden Wirkungen des Blutserums. *Tageblatt der 62. Versammlung deutscher Naturforscher u. Aerzte.* Heidelberg 1889. S. 338—341.

17. Derselbe, Ueber die bacterientödtende Wirkung des zellfreien Blutserums. *Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie u. Physiologie zu München.* 1890. Bd. V. Hft. 2. S. 39—46, 71—72.

18. Derselbe, Ueber die bacterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. — I. „Vorbemerkungen" von H. Buchner. — II. „Ueber den bacterientödtenden Einfluss des Blutes" von H. Buchner und Fr. Voit. — III. „Welchen Bestandtheilen des Blutes ist die bacterientödtende Wirkung zuzuschreiben?" von H. Bucher und G. Sittmann. — IV. „Versuche über die Natur der bacterientödtenden Substanz im Serum" von H. Buchner und M. Orthenberger. *Archiv für Hygiene.* 1890. Bd. X. Hft. 1 u. 2. S. 84—173. Referat im *Centralblatt für Bacteriologie.* 1890. Bd. VIII. Nr. 6. S. 183.

19. Derselbe, „Ueber eiterungserregende Stoffe in der Bacterienzelle" nach Mittheilungen in der Morphologischen Gesellschaft zu München, 6. Mai u. 8. Juli 1890. (Orig.) *Centralblatt für Bacteriologie.* 1890. Bd. VIII. Nr. 11. S. 321.

20. Derselbe, Ueber pyogene Stoffe in der Bacterienzelle. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1890. Nr. 30. S. 673—677.

21. Derselbe, Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. *Ebenda.* 1890. Nr. 47.

22. Derselbe, Ueber Immunität, deren natürliches Vorkommen und künstliche Erzeugung. Bericht erstattet für den VII. internationalen Congress für Hygiene und Demographie zu London. *Münchener medicin. Wochenschrift.* 1891. Nr. 32. S. 551. Nr. 33. S. 574.

23. Derselbe, Referat in „Bacteriologisches vom VII. internationalen Congress für Hygiene und Demographie zu London, 10. bis 17. August 1891. *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. X. Nr. 21. S. 709.

24. Derselbe, Die Forschungsmethoden in der Immunitätsfrage. *Ebenda.* 1891. Bd. X. Nr. 22 u. 23. S. 727.

25. Derselbe, Die keimtödtende, die globulicide und die antitoxische Wirkung des Blutserums. *Münchener medicinische Wochenschrift.* 1892. Nr. 8. S. 119.

26. Derselbe, Die neuen Gesichtspunkte in der Immunitätsfrage. *Fortschritte der Medicin.* 1891. Bd. X. Nr. 9. S. 319. Nr. 10. S. 363.

27. Canalis und Morpurgo, Ueber den Einfluss des Hungerns auf die Empfänglichkeit für Infectionskrankheiten. *Ebenda.* 1890. Nr. 18. S. 693. Nr. 19. S. 729.

28. Charrin et Roger, Action du sérum des animaux malades ou vaccinés sur les microbes pathogènes. *Comptes rendus des séances de l'acad. des sciences.* Paris. Nov. 1889. Referat im *Centralblatt für Bacteriologie.* 1890. Bd. VIII. Nr. 3. S. 283.

29. Christmas-Dirckinck-Holmfeld, Ueber Immunität und Phagocytose. *Fortschritte der Medicin.* 1887. Bd. V. Nr. 13.

30. Colin, *Recueil de méd. vétér.* 1878. T. V. Sér. 6. p. 744—745.

31. Czaplewski, Untersuchungen über die Immunität der Tauben gegen Milzbrand. *Inaugural-Dissertation.* Königsberg. März 1889. Abgedruckt in Ziegler's *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie.* Bd. VII. S. 49.

32. Daremberg, *Comptes rendus.* 1891. T. CXIII. p. 508.

33. Feser, Ueber Infectionsversuche mit Milzbrand beim Hausgeflügel. Adam's *Wochenschrift.* 1879. Sep.-Abdr.

34. C. Flügge, Studien über die Abschwächung virulenter Bacterien und die erworbene Immunität. *Diese Zeitschrift.* 1888. Bd. IV. S. 208—230.

35. Fodor, Die Fähigkeit des Blutes Bacterien zu vernichten. *Deutsche medic. Wochenschrift.* 1887. Nr. 34. S. 745. — Neuere Untersuchungen über die bacterien-

tödtende Wirkung des Blutes und über Immunisation. *Centralblatt für Bacteriologie.* 1890. Bd. VII. Nr. 24.

36. Frank und Lubarsch, Die Pathogenese des Milzbrandes bei Meerschweinchen und Kaninchen. *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. XI. Hft. 2. S. 259.

37. A. Fränkel, Weitere Beiträge zur Lehre von den Mikrokokken der genuinen fibrinösen Pneumonie. *Zeitschrift für klinische Medicin.* 1886. Bd. XI. S. 437.

38. Gabritschewsky, Sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890. Nr. 6. p. 346—362.

39. G. Gärtner und Fr. Römer, Ueber die Einwirkung von Bacterienextracten auf den Lymphstrom. Vortrag von Prof. Gärtner in der Sitzung des Wiener medicinischen Doctoren-Collegiums. 12. October 1891. *Wiener medicinische Blätter.* 1891. Nr. 42. Abgedruckt in der *Allgemeinen medicinischen Central-Zeitung.* 1891. Nr. 84. S. 1845 ff.

40. Gottstein, Beitrag zur Lehre von der Septicämie. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1890. Nr. 24. Referat im *Centralbl. f. Bacteriol.* 1890. Bd. VIII. Nr. 24. S. 773.

41. Greve, *Erfahrungen und Beobachtungen.* 1818.

42. Grohmann, Ueber die Einwirkung des zellenfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen. *Inaugural-Dissertation.* Dorpat 1884.

43. Groth, Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute. *Inaugural-Dissertation.* Dorpat 1884.

44. E. H. Hankin, A bacteria killing globulin. *Proceedings of the Royal Society.* London. 22. Mai 1890. Referat im *Centralblatt für Bacteriologie.* 1890. Bd. VIII. S. 215.

45. Hertwig, *Ueber die physiologische Grundlage der Tuberculinwirkung.* Eine Theorie der Wirkungsweise bacillärer Stoffwechselproducte. Jena 1891. Gustav Fischer.

46. Hess, Untersuchungen zur Phagocytenlehre. Virchow's *Archiv.* 1887. Bd. CIX. S. 365 ff.

47. Heusinger, *Die Milzbrandkrankheiten der Thiere und des Menschen.* Erlangen 1850.

48. Kitasato, Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. X. S. 267.

49. Kitt, Einiges über den Milzbrand bei Vögeln und die Pasteur'sche Schutzimpfung. *Jahresberichte der Königl. Central-Thierarzneischule in München* 1884—85. Leipzig 1886. F. C. W. Vogel.

50. Derselbe, *Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin.* 1886. S. 92—98.

51. Rob. Koch, Zur Aetiologie des Milzbrandes. *Mittheilungen a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. I. S. 49.

52. Derselbe, *Ueber die Milzbrandimpfung.* Eine Entgegnung auf den von Pasteur in Genf gehaltenen Vortrag. Kassel und Berlin 1883. Th. Fischer.

53. Derselbe, Die Aetiologie der Tuberculose. *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. II. S. 1.

54. Koch, Gaffky und Löffler, Experimentelle Studien über die künstliche Abschwächung der Milzbrandbacillen und Milzbrandinfection durch Fütterung. *Ebenda.* Bd. II. S. 147.

55. Alexander Lewin, *Wratsch.* 1890. Nr. 38—39.

56. Derselbe, Zur Histologie der acuten bacteriellen Entzündungen. *Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Tübingen.* Bd. I. Hft. 1. S. 47.

57. v. Limbeck, Klinisches und Experimentelles über entzündliche Leukocytose. *Prager Zeitschrift für Heilkunde.* Bd. X. Referat im *Centralblatt f. Bacteriologie.* 1890. Bd. VII. Nr. 2. S. 63.

58. Lubarsch, Ueber die bacterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. *Centralblatt für Bacteriologie.* 1889. Bd. VI. S. 486.

59. Derselbe, Ueber die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. *Zeitschrift für klinische Medicin.* Bd. XVIII. Hft. 5 u. 6. Bd. XIX. Hft. 1 u. 4 und Sonderdruck.

60. Loewit, Ueber Leukolyse und Lymphbildung. *Centralblatt für klinische Medicin.* 1892. Bd. XIII. Nr. 9. S. 169.

61. Malm, Sur la virulence de la bactéridie charbonneuse après passage chez le chien et chez le lapin vacciné. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890. Nr. 8. p. 520 bis 542.

62. Massart et Bordet, Recherches sur l'irritabilité des leucocytes et sur l'intervention de cette irritabilité dans la nutrition des cellules et dans l'inflammation. Note présentée à la Société royale des sciences médicales et naturelles de Bruxelles le 3. févr. 1890. *Journal de médecine, de chirurgie et de pharmacologie.* 20. févr. 1890.

63. Dieselben, Le chimiotaxisme des Leucocytes et l'infection microbienne. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1891. Nr. 7. S. 417.

64. Elias Metschnikoff, Ueber die Beziehung der Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Virchow's *Archiv.* 1884. Bd. XCVII. S. 502.

65. Derselbe, Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1887. Nr. 7. p. 321.

66. Derselbe, Deux travaux du laboratoire de M. Baumgarten dirigés contre la théorie des phagocytes. *Ebenda.* 1890. Nr. 1. p. 35 ff.

67. Derselbe, I. „Etudes sur l'immunité". 2ème mémoire. II. „Le charbon des pigeons". *Ebenda.* 1890. Nr. 2. p. 65 ff.

68. Momont, Action de la dessiccation de l'air et de la lumière sur la bactéridie charbonneuse filamenteuse. *Ebenda.* 1892. Nr. 1. p. 21.

69. Netschaïeff, Le rôle des leucocytes dans l'infection par les bacteries. *Inaugural-Dissertation.* Moscou 1890. p. 76 et 78.

70. (Nieczajeff), Eine neue Beobachtungsmethode der Veränderung der von den Leukocyten aufgenommenen Bacterien. *Verhandlungen des X. internationalen medicinischen Congresses.* Bd. II. Abth. 3. S. 54.

71. Derselbe, Ueber die Bedeutung der Leukocyten bei Infection des Organismus durch Bacterien. Virchow's *Archiv.* Bd. CXXV. Hft. 3.

72. Fr. Nissen, Ein experimenteller Beitrag zur Frage der Milzbrandbehandlung. *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 53. S. 1425 ff.

73. Nuttall, Experimente über die bacterienfeindlichen Einflüsse des thierischen Körpers. *Diese Zeitschrift.* 1888. Bd. IV. S. 353—394.

74. Oemler, Experimentelle Beiträge zur Milzbrandfrage. *Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde.* 1876. Bd. II. Hft. 4. S. 257—299. — 1877. Bd. III. Hft. 2 u. 3. S. 97—168. Hft. 4. S. 257—304. — 1878. Bd. IV. Hft. 4 u. 5. S. 261—276. — 1879. Bd. V. Hft. 2 u. 3. S. 164—212. — 1880. Bd. VI. Hft. 6. S. 401—423.

75. De Paoli, *Riforma medica.* 1889. Nr. 200.

76. E. Perroncito, Annotazione relative al charbonchio. *Giornale della R. Acad. d. med.* Torino 1883. Fasc. 4—5. Aprile. Maggio.

77. Derselbe, *Il carbonchio, mezzi preventivi e curativi.* Torino 1885.

78. R. Pfeiffer, Untersuchungen über das Choleragift. *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XI. Hft. 3.

79. Phisalix, Influence du milieu ganglionaire sur la vitalité du Bacillus anthracis. *Verhandlungen des X. internationalen Congresses.* Berlin 4.—9. Aug. 1890. 1891. Bd. II. Abth. 3. S. 41. (Verlag von Aug. Hirschwald, Berlin.)

80. Joh. Raum, Zur Morphologie und Biologie der Sprosspilze. *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. X. Hft. 1. S. 1.

81. Roemer, Darstellung und Wirkung proteïnhaltiger Bacterienextracte. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 51. S. 1189.

82. Roger, Influence des paralysies vasomotrices sur l'évolution de l'érysipèle expérimentale. *Comptes rendus de la Société de biologie.* 1890. Nr. 16. Referat im *Centralblatt für Bacteriologie.* 1890. Bd. VIII. Nr. 13. S. 401.

83. Sacchi, Sulla durata della vitalità e virulenza delle forme vegetative del carbonchio nell' organismo des colombi refrattari. *Estratto della Gazetta degli Ospitali.* 1892. Nr. 11.

84. C. S. Salomonsen und J. Christmas-Dirckinck-Holmfeld, Die Aetiologie der Jequirityophthalmie. *Fortschritte der Medicin.* 1884. Bd. II. Nr. 3. S. 73.

85. Dieselben, Ueber Pseudoinfection bei Fröschen. Ein Beitrag zur Lösung der Jequirityfrage. *Ebenda.* 1884. Bd. II. Nr. 19. S. 617.

86. Dieselben, Die Ursachen der natürlichen Immunität gegen Milzbrand. *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. IX. Nr. 14. S. 467. — Nr. 15. S. 497. — Nr. 16. S. 532.

87. Sanarelli, *Atti della R. Acad. di Fisiocritici.* 1889. Ser. IV. Vol. I.

88. Derselbe, I fattori della immunità fisiologica nella infezione morvosa. *La riforma med.* 1889.

89. Sawtschenko, Zur Frage über die Immunität gegen Milzbrand. *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. IX. Nr. 14. S. 473. — Nr. 15. S. 493. — Nr. 16. S. 528.

90. Trapeznikoff, Du sort des spores de microbes dans l'organisme animal. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1891. Nr. 6. p. 362.

91. K. E. Wagner, Zur Lehre von der Bedeutung der Temperatur bei den Infectionskrankheiten. *Wratsch.* 1890. Nr. 39—40. (Russisch). Referat im *Centralblatt für Bacteriologie.* 1891. Bd. IX. Nr. 9. S. 322.

92. Derselbe, Le charbon des poules. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1890. Nr. 9. p. 570 ff.

93. Wasserzug, Sur la formation de la matière colorante chez le Bacillus pyocyaneus. *Ebenda.* 1887. T. I. Nr. 7. p. 581—591.

94. Weigert, Zur Technik der mikroskopischen Bacterienuntersuchungen. Mit einem casuistischen Anhange. Virchow's *Archiv.* 1881. Bd. XLXXXIV. S. 275.

95. Th. Weyl, Zur Theorie der Immunität gegen Milzbrand. *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XI. Hft. 3. S. 381 ff.

96. Wl. Wyssokowicz, Zur Lehre vom Milzbrand. *Wratsch.* 1891. Nr. 43 u. 44. (Russisch.) Referat im *Centralblatt für Bacteriologie.* 1892. Nr. 17. S. 545.

97. Derselbe, Zur Lehre vom Milzbrand. *Fortschritte der Medicin.* 1892. Bd. X. Nr. 11. S. 411. Nr. 12. S. 451.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Giessen.]

Untersuchungen der Marktmilch in Giessen.

Von

Dr. phil. Uhl.

Nach der Veröffentlichung von Renk's Arbeit „Ueber die Marktmilch in Halle a./S." ist schon eine ganze Reihe ähnlicher Untersuchungen aus anderen Städten erschienen. Auf Veranlassung des Hrn. Prof. Dr. Gaffky unternahm ich es, die in Giessen zum Verkauf kommende Milch nach verschiedenen Richtungen hin zu untersuchen.

In Giessen ist im October vorigen Jahres eine Milchverkaufsordnung erlassen worden, die ziemlich streng gehandhabt wird; in Folge dessen kommen grobe Verfälschungen wie stärkere Entrahmung und Wässerung verhältnissmässig selten vor. Aber auch in anderer Hinsicht, namentlich in Bezug auf Verunreinigung, war es von Interesse, die Güte der Giessener Marktmilch kennen zu lernen.

Die zur Untersuchung gekommene Milch wurde von mir selbst an verschiedenen Tagen, Morgens zwischen 8 und 9 Uhr, der üblichen Verkaufszeit, in der Weise entnommen, wie sie die Verkäufer an Jedermann abgeben, d. h. ohne die vorherige Aufforderung, erst gut durchzuschütteln. Der Transport nach dem Laboratorium geschah in gut gereinigten, jedoch nicht sterilisirten Literflaschen; letzteres aus dem Grunde, um den Verhältnissen des täglichen Lebens möglichst zu entsprechen. Im Laboratorium wurden zuerst von jeder Probe, um die Zahl der darin vorhandenen entwickelungsfähigen Keime festzustellen, Schalenculturen angesetzt. Es wurden jedes Mal zwei Platten gefertigt, die eine mit 1 ^{ccm} 100 fach, die andere mit 1 ^{ccm} 1000 fach verdünnter Milch. Darnach füllte ich je ein Liter in einen 45 ^{cm} hohen und 6 ^{cm} weiten Standcylinder, um den Schmutzgehalt nach der Renk'schen Methode zu bestimmen. Die einzige Abweichung, die ich eintreten liess, bestand darin, dass ich drei Stunden

anstatt zwei, wie Renk angiebt, absitzen liess und zwar aus dem Grunde, weil ich die obereren rahmreicheren Schichten von Zeit zu Zeit mit einem Glasstab durchrührte, damit die Schmutztheilchen, die durch Fettkügelchen zurückgehalten wurden, sich leichter absetzen konnten. Im Uebrigen wurde die Renk'sche Methode genau eingehalten. Von der bis auf ungefähr 30 ccm abgeheberten Milch bestimmte ich dann während des abermaligen Absitzens des mit Wasser aufgefüllten Restes, das specifische Gewicht und den Fettgehalt nach der Methode von Soxhlet.

In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse aller Bestimmungen zusammengestellt.

Ord.-Nr.	Tag der Entnahme	Spec. Gew. bei 15°	Fettgehalt Procent	Schmutz trocken im Liter grm	Berechnet auf frischen Kuhkoth grm	Keimzahl im ccm
1 **	12./V.	1·0325	2·84	0·0246	0·1230	235 800
2 **	„	1·0310	3·71	0·0245	0·1225	525 600
3 **	„	1·0326	3·25	0·0219	0·1095	83 100
4 *	„	1·0300	4·03	0·0384	0·1920	15 228 000
5 *	„	1·0305	3·14	0·0349	0·1745	23 350 000
6 **	„	1·0312	2·72	0·0303	0·1515	249 480
7 *	13./V.	1·0305	4·19	0·0146	0·0730	26 448 000
8 *	„	1·0285	3·31	0·0245	0·1225	169 632 000
9 *	„	1·0298	3·30	0·0149	0·0745	126 778 000
10 *	„	1·0276	5·80	0·0178	0·0890	96 670 000
11 *	„	1·0314	3·21	0·0150	0·0750	113 626 000
12 *	„	1·0303	3·39	0·0144	0·0720	2 216 900
13 *	17./V.	1·0318	2·83	0·0198	0·0990	1 557 000
14 *	„	1·0290	3·45	0·0200	0·1000	5 061 000
15 **	„	1·0328	2·99	0·0152	0·0760	310 000
16 **	„	1·0316	4·11	0·0336	0·1680	1 767 000
17 *	„	1·0284	3·55	0·0078	0·0390	5 084 400
18 *	„	1·0307	2·63	0·0070	0·0350	4 628 400
19 *	30./V.	1·0299	3·40	0·0424	0·2120	20 540 000
20 *	„	1·0296	3·53	0·0348	0·1740	3 602 000
21 **	„	1·0304	2·24	0·0210	0·1050	4 651 000
22 **	„	1·0310	3·03	0·0211	0·1055	9 028 000
23 †	„	1·0319	2·61	0·0224	0·1120	12 813 000
24 *	1./VI.	1·0310	3·25	0·0123	0·0615	2 850 000
25 *	„	1·0306	4·29	0·0054	0·0270	2 166 000
26 *	„	1·0305	4·21	0·0145	0·0725	4 902 000
27 *	„	1·0323	3·47	0·0045	0·0225	5 745 600
28 *	„	1·0330	3·49	0·0038	0·0190	815 100
29 *	„	1·0318	3·16	0·0096	0·0480	4 104 000
30 *	30./V.	war während des Absitzens geronnen.				nicht zählbar

Die mit * bezeichneten Proben stammen aus kleinen Bauernwirthschaften, die mit ** aus grösseren Gütern und die mit † versehene Probe aus einer Molkerei.

Fasst man die Zahlen, die den Fettgehalt und das spec. Gew. der untersuchten Proben angeben, etwas näher in's Auge, so ergiebt sich, dass nur wenige ausserhalb der, durch die Verkaufsordnung festgesetzten Grenzen liegen. Als gefälscht lässt sich auf den ersten Blick Nr. 21 bezeichnen. Wahrscheinlich ist in diesem Fall zugleich gewässert und entrahmt. Einen nach den Bestimmungen der Milchverkaufsordnung zu geringen Fettgehalt zeigen ausserdem Nr. 6, 18 und 23; ein zu niedriges spec. Gew. haben Nr. 8, 10 und 17. In den letzten drei Fällen lässt sich das niedere spec. Gew. durch den hohen Fettgehalt, besonders bei Nr. 10 mit 5·8 Procent erklären.

Im Allgemeinen kann man nach den untersuchten Proben kein ungünstiges Urtheil über die Giessener Marktmilch fällen; einzelne Verfälschungen werden wohl überall und zu jeder Zeit vorkommen.

Auffallend ist, und deshalb erwähne ich es, dass von den vier Proben mit zu geringem Fettgehalt drei aus grösseren Milchwirthschaften stammen. Während die Kleinbauern ihre Milch selbst oder durch Angehörige der Familie in die Stadt bringen, geschieht dies in grösseren Wirthschaften gewöhnlich durch gemiethetes Personal, das unterwegs leicht wässern oder entrahmen kann.

Ausser den Zahlen, die den Fettgehalt und das spec. Gewicht angeben, enthält die Tabelle auch noch die der Verunreinigung bezw. des Schmutzgehaltes und der in 1 ^{ccm} Milch gezählten entwickelungsfähigen Keime. Obwohl ich in keiner der 29 Proben einen so hohen Schmutzgehalt gefunden habe, wie ihn Renk in einem Falle in Halle festgestellt hat, so ist doch in Bezug auf Reinlichkeit nur wenig Erfreuliches von der Giessener Marktmilch zu sagen.

Besieht man sich den Absatz der Schmutzfilter unter dem Mikroskop, so lässt sich die Verunreinigung zum grössten Theil als aus Cellulosefasern, Häärchen und Hautschüppchen bestehend erkennen, im Gegensatz zum Haller Milchschmutz, der, nach der Photographie in Renk's Abhandlung zu schliessen, eine Schlammmasse darstellt. Diese Verschiedenheit ist jedenfalls auf die Fütterung zurückzuführen. In der Gegend von Giessen herrscht im Allgemeinen Trockenfütterung, während nach Renk in Halle Schlempefütterung üblich ist.

Die geringste gefundene Menge Schmutz beträgt 3·8 ^{mg}, die höchste 42·4 ^{mg} Trockensubstanz, was einem Gehalt von 19 bezw. 212 ^{mg} frischen Kuhkothes im Liter entspricht, wenn man die von Renk gefundene Zahl des Wassergehaltes von frischem Koth zu Grunde legt.

Das Mittel der Verunreinigung aus 29 Proben beträgt 19·7 ^{mg} Trockensubstanz = 98·5 ^{mg} frischer Substanz pro Liter.

Für Würzburg ist dasselbe nach Schulz 3·02 mg, für Leipzig 3·8 mg, für München 9 mg, für Berlin 10,3 mg und für Halle 14.92 mg. Giessen steht demnach mit beinahe 20 mg obenan und wirft diese Zahl ein recht ungünstiges Licht auf die Reinlichkeitsverhältnisse der Bauernwirthschaften in der Umgegend von Giessen.

Aber nicht nur während des Melkens und der sonstigen Behandlung ist die Milch der Verunreinigung ausgesetzt, sondern auch während des Verkaufs, wovon ich öfters Gelegenheit hatte mich zu überzeugen. Es liegt dies hauptsächlich an der Form und Einrichtung der hier zum Transport gebräuchlichen Gefässe. Gewöhnlich sind es cylindrische Blechkannen, die oben konisch zulaufen und eine 8 bis 10 cm weite, ebenfalls cylindrische Oeffnung haben, die durch einen aufgesetzten Deckel verschliessbar ist. Beim Verkauf wird nun sehr häufig, anstatt auszugiessen, die Milch mit einem Messgefäss ausgeschöpft. Hierbei taucht die Hand fast immer, manchmal bis über die Finger, wie ich gesehen habe, mit in die Milch ein. Durch diese unappetitliche Entnahme wird aber noch eine ganze Menge Schmutz in die Milch gebracht, denn nicht nur die an der Hand befindliche Unreinlichkeit löst sich theilweise ab, sondern auch der an dem Aermel sitzende Staub fällt durch die Reibung an der Oeffnungswand in die Kanne. Auch Infectionskeime können offenbar gelegentlich auf diese Weise in die Milch nachträglich hineingebracht werden. Mitunter lassen die Verkäufer auch die Gefässe während längerer Zeit offen auf dem Wagen stehen. Ist nun trockenes Wetter, so fällt der durch den Wind und Verkehr aufgewirbelte Staub massenhaft in solche Kannen. Es sollten daher nur grosse, fassähnliche Gefässe mit fest verschliessbarem Deckel zugelassen werden, aus denen die Milch durch einen Hahn abgelassen wird. Dieselben bieten ausserdem den Vortheil, dass sie es unredlichen Verkäufern unmöglich machen Wasser zuzusetzen.

Die Zahl der entwickelungsfähigen Keime ist, wie sich voraussehen liess, eine sehr verschiedene. Bei einzelnen Proben steigt sie enorm hoch, was jedenfalls daher rührt, dass diese Milch am Abend gemolken worden ist und die Bakterien sich bis zur Verkaufszeit so stark vermehrt hatten.

Da anzunehmen ist, dass die Keimzahl von der Verunreinigung abhängt, oder dass wenigstens zwischen Beiden gewisse Beziehungen bestehen, so habe ich in der folgenden Tabelle alle Proben, nach ihrem Schmutzgehalt geordnet, in sechs Gruppen getheilt und aus jeder Gruppe den Mittelwerth der Verunreinigung und der Keimzahl berechnet. Sieht man von der Gruppe II und IV ab, welche die enorm hohen Keimzahlen enthalten, so zeigt sich, dass die Mittelwerthe von der ersten zur letzten Gruppe stetig abnehmen, d. h. je geringer der Schmutzgehalt, desto niedriger ist auch die Keimzahl.

Dieses Resultat hat jedoch nur einen relativen Werth, da es bei der Keimzahl sehr darauf ankommt, wie lange die Milch schon gemolken ist und wie viel Zeit die Bakterien gehabt haben sich zu vermehren. Eine derartige Berechnung sollte deshalb eigentlich mit solchen Milchproben vorgenommen werden, von denen man weiss, dass sie zu gleicher Zeit gemolken worden sind. Obwohl ich von den untersuchten Proben die Zeit des Melkens nicht kannte, so erschien mir das Resultat doch interessant genug, um es anzuführen.

Nummer	Schmutzgehalt grm	Keimzahl	Bemerkungen
19	0·0424	20 540 000	I. Mittel des Schmutzgehaltes 0·0368 grm, Mittel der Keime 12 897 600.
4	0·0384	15 228 000	
5	0·0349	23 350 000	
20	0·0348	3 602 000	
16	0·0336	1 767 000	
6	0·0303	249 480	II. Mittel des Schmutzgehaltes 0·0253 grm, Mittel der Keimzahl 36 690 606.
1	0·0246	235 800	
2	0·0245	525 600	
8	0·0245	169 630 000	
23	0·0224	12 813 000	
3	0·0219	83 100	III. Mittel des Schmutzgehaltes 0·0207 grm, Mittel der Keimzahl 7 079 820
22	0·0211	9 028 000	
21	0·0210	4 651 000	
14	0·0200	5 061 000	
13	0·0198	15 575 000	
10	0·0178	9 667 000	IV. Mittel des Schmutzgehaltes 0·0155 grm, Mittel der Keimzahl 55 365 800.
15	0·0152	310 000	
11	0·0150	113 626 000	
9	0·0149	126 778 000	
7	0·0146	26 448 000	
26	0·0145	4 902 000	V. Mittel des Schmutzgehaltes 0·0117 grm, Mittel der Keimzahl 3 831 460.
12	0·0144	2 216 900	
24	0·0123	2 850 000	
29	0·0096	4 104 000	
17	0·0078	5 084 400	
18	0·0070	4 628 400	VI. Mittel des Schmutzgehaltes 0·0052 grm, Mittel der Keimzahl 3 338 775.
25	0·0054	2 166 000	
27	0·0045	5 745 600	
28	0·0038	815 100	

Von einer guten Marktmilch soll man verlangen, dass sie sich noch einige Zeit nach dem Einkauf frisch erhält und nicht gleich beim Kochen oder gar freiwillig nach kurzer Zeit gerinnt.

Das Gerinnen besteht bekanntlich im Ausfallen des Kaseïns und wird bedingt durch das Vorhandensein einer gewissen Säuremenge. In frischer Milch ist die Säure in Form von Salzen, also nicht in freiem Zustande vorhanden. Erst nach längerem Stehen, wenn die von aussen her in die Milch gelangten, säurebildenden Bakterien sich vermehrt und ihre zersetzende Thätigkeit begonnen haben, entsteht aus dem Milchzucker freie Milchsäure. Es ist bekannt, welchen grossen Einfluss die Reinlichkeit auf das Frischerhalten und somit auf die Güte der Milch hat. Je mehr Keime in frisch gemolkene Milch gelangen, desto grösser ist die Säurebildung und desto rascher tritt das Gerinnen ein.

Soxhlet hat nun gefunden, dass eine Vermehrung der Säure erst nach einem gewissen Zeitraum eintritt, in dem die Vermehrung der Bakterien stetig fortschreitet, die Milch aber an Säure noch nicht zunimmt. Für diesen Zeitraum, dessen Länge natürlich von verschiedenen Umständen, der Temperatur, der Anfangszahl der in der Milch vorhandenen Säurebakterien u. s. w. abhängt, führte Soxhlet den sehr bezeichnenden Namen „Incubationsstadium" ein. Ist das Incubationsstadium überschritten, so geht die Säurebildung immer rascher vorwärts und die Gerinnung tritt bald ein. Es sollte deshalb, wie Soxhlet will, überall die Forderung gestellt werden, dass nur im Incubationszustande befindliche Milch verkauft werden darf.

Um die Giessener Marktmilch auch nach dieser Richtung kennen zu lernen, habe ich von 20 verschiedenen Proben den Säuregehalt bestimmt und geprüft, ob und wie lange sie sich noch im Incubationsstadium befanden. Die Resultate sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Die Titrirung wurde nach der Soxhlet'schen, von Plaut modificirten Methode[1] ausgeführt und die gefundenen Säuremengen, um sie besser vergleichen zu können, auf Schwefelsäure berechnet. Sie bietet den Vortheil, dass sich mit Hülfe derselben leicht feststellen lässt, ob eine Milch schon gekocht war oder nicht.[2] Da ungekochte Milch immer Kohlendioxyd

[1] *Archiv für Hygiene.* Bd. XIII. S. 138.

[2] *Ebenda,* S. 149, giebt Plaut an, dass sich gekochte von ungekochter Milch schon beim Kochen leicht unterscheiden lasse. Noch nicht gekochte Milch soll beim Kochen allmählich aufschäumen und der dabei gebildete Schaum aus kleinen Blasen bestehen. Gekochte dagegen soll plötzlich aufschäumen und die wenigen kleinen Blasen sofort durch grosse verdrängt werden. Nach meinen Beobachtungen ist dies kein untrügliches Unterscheidungsmerkmal, denn ich habe Proben gekocht, die rasch aufschäumten und dabei grosse Blasen bildeten und beim nachherigen Titriren ganz bedeutende Unterschiede im Säuregehalt gegen die ungekochte Probe ergaben.

enthält, das beim Kochen ausgetrieben wird, so muss sie beim Titriren, wenn Phenolphtaleïn als Indicator angewendet wird, immer einen grösseren Säuregehalt aufweisen als gekochte.

Von den 20 Proben wurden auch gleich nach dem Eintreffen im Laboratorium Schalenculturen angesetzt, um die Bacterien zu zählen. Die Resultate sind in den Tabellen mit angeführt.

Nr.	Datum	Zeit der Untersuchung	Temperatur	100 ccm Milch = Mgrm. SO_3 ungekocht	gekocht	Keimzahl
1 **	14./VI.	Nach der Entnahme	20°	80·0	72·8	1 037 000
		2 Stunden später		81·1	72·8	
		5 „ „		81·1	72·8	
		9 „ „		88·4	78·8	
		23 „ „		150·8	gerann beim Kochen	
2 **	14./VI.	Nach der Entnahme	20°	72·8	62·4	127 700
		2 Stunden später		72·8	62·4	
		5 „ „		71·9	62·4	
		9 „ „		72·8	63·4	
		23 „ „		135·0	g. b. K.	
3 *	14./VI.	Nach der Entnahme	20°	87·4	86·3	224 000
		2 Stunden später		87·4	86·3	
		5 „ „		87·4	86·3	
		9 „ „		87·4	86·3	
		23 „ „		229·0	g. b. K.	
4 **	14./VI.	Nach der Entnahme	20°	79·0	74·9	30 200
		2 Stunden später		79·0	74·9	
		5 „ „		79·0	74·9	
		9 „ „		79·0	74·9	
		23 „ „		176·0	g. b. K.	
5 **	14./VI.	Nach der Entnahme	20°	79·0	70·7	445 000
		2 Stunden später		79·0	70·7	
		5 „ „		81·1	70·7	
		9 „ „		81·1	70·7	
		23 „ „		125·0	g. b. K.	
6 **	15./VI.	Nach der Entnahme	20°	81·1	78·0	1 276 000
		2 Stunden später		81·1	78·0	
		5 „ „		82·2	79·0	
		9 „ „		93·6	87·4	
		23 „ „		291·0 (ger.)	—	

Die mit * bezeichneten Proben stammen aus kleinen Bauernwirthschaften, die mit ** aus grösseren Gütern und die mit † versehene Probe aus einer Molkerei.

Nr.	Datum	Zeit der Untersuchung	Temperatur	100ccm Milch = Mgrm. SO_3		Keimzahl
				ungekocht	gekocht	
7**	15./VI.	Nach der Entnahme	20°	85·3	81·1	6 755 000
		2 Stunden später		84·2	81·1	
		5 „ „		87·4	82·1	
		9 „ „		88·4	83·4	
		23 „ „		198·0	g. b. K.	
8*	15./VI.	Nach der Entnahme	20°	89·4	84·2	8 644 000
		2 Stunden später		89·4	84·2	
		5 „ „		111·3	89·4	
		9 „ „		124·8	95·7	
		23 „ „		166·0	g. b. K.	
9*	15./VI.	Nach der Entnahme	20°	84·2	78·0	7 025 000
		2 Stunden später		85·3	78·0	
		5 „ „		93·6	84·2	
		9 „ „		117·5	101·9	
		23 „ „		354·0 fr. g.	—	
10*	15./VI.	Nach der Entnahme	20°	83·2	73·8	270 500
		2 Stunden später		83·2	73·8	
		5 „ „		83·2	73·8	
		9 „ „		97·4	85·9	
		23 „ „		229·0	g. b. K.	
11*	16./VI.	Nach der Entnahme	18°	82·2	73·8	506 200
		2 Stunden später		82·2	73·8	
		5 „ „		83·1	73·8	
		9 „ „		83·1	73·8	
		23 „ „		166·0	g. b. K.	
12**	16./VI.	Nach der Entnahme	18°	72·8	64·5	10 500
		2 Stunden später		71·8	64·5	
		5 „ „		72·8	64·5	
		9 „ „		72·8	64·5	
		23 „ „		83·2	70·7	
		32 „ „		freiw. geronn.	—	
13†	16./VI.	Nach der Entnahme	18°	85·3	77·0	915 000
		2 Stunden später		85·3	77·0	
		5 „ „		87·4	78·0	
		9 „ „		95·7	87·4	
		23 „ „		192·0	g. b. K.	
14*	16./VI.	Nach der Entnahme	18°	78·0	73·8	200 000
		2 Stunden später		78·0	73·8	
		5 „ „		78·0	73·8	
		9 „ „		78·0	73·8	
		23 „ „		230·0 fr. g.	—	

Nr.	Datum	Zeit der Untersuchung	Temperatur	100ccm Milch = Mgrm. SO_3 ungekocht	gekocht	Keimzahl
15*	16./VI.	Nach der Entnahme	18°	75·9	68·6	734 200
		2 Stunden später		75·9	68·6	
		5 „ „		75·9	68·6	
		9 „ „		83·2	73·8	
		23 „ „		250·0 fr. g.	—	
16*	17./VI.	Nach der Entnahme	18°	80·1	74·9	5 980 000
		2 Stunden später		80·1	74·9	
		5 „ „		85·3	79·0	
		9 „ „		91·0	83·2	
		23 „ „		270·0 fr. g.	—	
17*	17./VI.	Nach der Entnahme	18°	81·2	77·0	124 200
		2 Stunden später		81·2	77·0	
		5 „ „		81·2	77·0	
		9 „ „		81·2	77·0	
		23 „ „		161·0	g. b. K.	
18*	17./VI.	Nach der Entnahme	18°	85·3	80·1	730 000
		2 Stunden später		85·3	80·1	
		5 „ „		91·5	86·3	
		9 „ „		99·9	92·6	
		23 „ „		406·0 fr. g.	—	
19*	17./VI.	Nach der Entnahme	18°	79·0	72·8	13 635 000
		2 Stunden später		79·0	72·8	
		5 „ „		85·3	77·0	
		9 „ „		93·6	82·2	
		23 „ „		260·0 fr. g.	—	
20*	17./VI.	Nach der Entnahme	18°	82·2	75·9	693 000
		2 Stunden später		82·2	75·9	
		5 „ „		82·2	75·9	
		9 „ „		87·4	80·1	
		23 „ „		239·0 fr. g.	—	

Ausserhalb des Incubationsstadiums befand sich keine Probe. Nahe am Ende desselben waren 7 (Nr. 6, 7, 8, 9, 16, 18, 19); es trat zwischen der zweiten und fünften Stunde nach der Entnahme ein. Sechs Proben (Nr. 1, 2, 10, 13, 15 und 20) erreichten das Ende der Incubation zwischen der 5. und 9. Stunde, der Rest zwischen der 9. und 23. Stunde nach der Entnahme (Nr. 3, 4, 5, 11, 12, 14, 17). Als besonders günstig ist Probe 12 hervorzuheben. Hier wurde das Ende des Incubationsstadiums erst kurz vor der 23. Stunde nach der Entnahme erreicht, freiwillige Gerinnung trat erst nach 32 Stunden langem Stehen bei 18° ein. Hiermit stimmt auch die geringe Keimzahl (10 500) überein. Erzielt wurde dieses gute Resultat jedenfalls durch grosse Reinlichkeit und starkes Kühlen

gleich nach dem Melken. Dass das letztere geschehen ist, theilte mir der Verkäufer bei der Entnahme der Probe mit.

Bei den übrigen Proben zeigt sich im Allgemeinen der grösste Keimgehalt bei denen, die am Ende des Incubationsstadiums standen, dann folgen die, bei denen es zwischen der 5. und 9. Stunde und zuletzt diejenigen, bei welchen es zwischen der 9. und 23. Stunde nach der Entnahme eintrat. Ist diese Abnahme bei den einzelnen Proben mitunter noch schwer zu erkennen, so wird sie dagegen sehr auffallend, sobald man die in gleichen Stadien befindlichen Proben zu drei Gruppen zusammenstellt, die zugehörigen Keimzahlen für jede Gruppe addirt und daraus die Mittelzahlen berechnet. Es ergiebt sich dann für die erste Gruppe, d. h. diejenige, die am Ende der Incubation steht, die Durchschnittskeimzahl von 6 187 866, für die zweite, bei der das Ende zwischen der 5. und 9. Stunde eintritt 619 033 und für die letzte, bei der es zwischen der 9. und 23. erreicht wird 220 016.

Eine auffallende Thatsache ist, dass die Keimzahlen der in dieser Reihe untersuchten 20 Proben im Allgemeinen viel niedriger sind, als bei den 30 zuerst untersuchten. Die Erklärung dafür ist vielleicht darin zu finden, dass die 20 Proben im Juni entnommen sind, in welcher Zeit die Stallungen in Folge des anhaltenden warmen Wetters jedenfalls bedeutend besser durchgelüftet sind als im Mai, das Melken vielleicht auch in einigen Wirthschaften im Freien vorgenommen worden ist, wodurch die Milch einer geringeren Infection ausgesetzt war.

Ein zweiter Grund könnte der sein, dass die letzten Proben, um ein vorzeitiges Gerinnen zu verhüten, weniger mit Abendmilch gemischt waren. Für diese letzte Annahme spricht auch bei einer ganzen Anzahl das längere Incubationsstadium.

Zum Schluss möchte ich noch erwähnen, dass es gelungen ist, aus einer ganzen Reihe der Schalenculturen das Bacterium coli commune zu isoliren und als solches zu diagnosticiren.

Den aus den 30 ersten Proben abgesetzten Schmutz untersuchte ich auf Tuberkelbacillen, konnte sie jedoch in keinem Falle nachweisen. Es soll hiermit aber nicht gesagt sein, dass die Proben absolut frei davon waren, denn bekanntlich steigen die Bacterien in stehender Milch meist mit den Fettkügelchen in die Höhe und befinden sich zum grössten Theil im Rahm. Ueberdies fand die Untersuchung nur mit Hülfe gefärbter Deckglaspräparate statt; von Thierversuchen, welche vielleicht eher ein positives Ergebniss geliefert hätten, musste abgesehen werden, da die Bacillen durch das im Trockenschrank vorgenommene Trocknen abgetödtet sein konnten.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Giessen.]

Untersuchungen über den Typhusbacillus und den Bacillus coli communis.

Von

Dr. Wm. Dunbar,
Assistenten am hygienischen Institut zu Giessen.

I. Ueber die Isolirung des Typhusbacillus aus dem Trinkwasser.

Die Untersuchung von Wasser auf die Anwesenheit von Typhusbacillen kann wohl als eine der wichtigeren Aufgaben bezeichnet werden, welche jederzeit an den Bacteriologen herantreten können. Wenn man auch in der Litteratur noch immer hin und wieder der Behauptung begegnet, dass das Trinkwasser bei der Verbreitung des Typhus abdominalis keine Rolle spiele, so kann man doch wohl annehmen, dass heute die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Forscher der Ueberzeugung ist, dass das Wasser gerade dasjenige Medium ist, durch welches diese Infectionskrankheit am häufigsten binnen kurzer Zeit auf zahlreiche Personen übertragen wird. Fortwährend kommen neue Beobachtungen zur Mittheilung, welche die Richtigkeit dieser Auffassung immer mehr begründen.

Bekanntlich ist die Isolirung der Typhusbacillen aus Wasser eine Aufgabe, deren Lösung sich aus verschiedenen Gründen mit dem gebräuchlichen Plattenverfahren unter Benutzung von Nährgelatine oder Nähragar in den meisten Fällen nicht leicht bewerkstelligen lässt. Ja nach Ansicht vieler Forscher ist die Lösung dieser Aufgabe wegen Mangels genügender Merkmale der Typhusbacillen nahezu unmöglich.

Die Zahl der Methoden, welche die Isolirung der Typhusbacillen aus Wasser erleichtern sollen, ist, wie unter solchen Umständen begreiflich

erscheint, bereits eine beträchtliche. Einige derselben wurden durch Controluntersuchungen allerdings schon als gänzlich unbrauchbar erkannt, während über andere eine Kritik bislang nicht veröffentlicht worden ist. Eine Mittheilung über die Ergebnisse, welche ich bei der Prüfung der verschiedenen Methoden erhalten habe, wird hoffentlich dazu beitragen, dass manche vergebliche Arbeit und Enttäuschungen erspart bleiben. Sie wird aber, wie ich glaube, auch in überzeugender Weise erkennen lassen, dass durch die Art und Weise, in welcher die Identificirung der als Typhusbacillen angesprochenen Keime bislang vorgenommen wurde, manche Irrthümer untergelaufen sind.

Ob wir durch die directe bacteriologische Untersuchung des Wassers die Anwesenheit von Typhusbacillen in demselben überhaupt mit Sicherheit feststellen können, ist eine um so wichtigere Frage, als auf statistischem Wege, nämlich durch die Feststellung, dass nur Personen erkrankten, welche ein bestimmtes Wasser genossen hatten, nur in Ausnahmefällen sichere Resultate zu erzielen sein werden.

Auch die Untersuchung der lokalen Verhältnisse wird uns immer nur mit geringerer oder grösserer Wahrscheinlichkeit Aufschluss darüber geben, wo der Ausgangsherd einer bestimmten Epidemie zu suchen ist.

Wenn allerdings der Sachverhalt beispielsweise der ist, dass nur solche Personen an Typhus erkrankten, welche das Wasser eines bestimmten Brunnens genossen hatten, dass ferner dieser Brunnen in directer Verbindung mit einem Abort stand, und dass endlich der letztere kurz vorher von Typhuskranken benutzt worden war, so wird man kaum noch der bacteriologischen Untersuchung bedürfen. So klar liegen die Verhältnisse aber bekanntlich nur ausnahmsweise.

Eine der Schwierigkeiten, welche der bacteriologischen Untersuchung des Wassers auf Typhusbacillen sich entgegenstellen, liegt bekanntlich darin, dass sehr oft die Gelatine-Wasserplatten durch andere Mikroorganismen vollkommen verflüssigt werden, ehe noch die Colonieen der Typhusbacillen zur genügenden Entwickelung gekommen sind. Dieser Fehler lässt sich allerdings, wie wir weiter unten erörtern werden, durch einen kleinen Kunstgriff beseitigen. Eine sehr schwierige Aufgabe aber ist die, aus den hunderten von Colonieen typhusähnlich wachsender Bacillen, die wir nicht selten aus jedem Cubikcentimeter eines nur einigermassen verunreinigten Wassers auf unseren Gelatineplatten zum Wachsthum kommen sehen, mit Sicherheit die Colonieen der Typhusbacillen herauszufinden. Angenommen, wir hätten selbst hundert solcher Colonieen abgestochen und von allen den Nachweis geführt, dass es keine Typhusbacillen seien, so würden wir doch noch nicht wissen, ob unter den übrigen nicht noch

Typhuscolonieen waren. Ueberdies hätten wir mit dieser grossen Arbeit nur ein ganz verschwindend kleines Quantum des verdächtigen Wassers untersucht. —

Die bisher ersonnenen Methoden, welche die Isolirung der Typhusbacillen aus dem Wasser erleichtern sollen, beruhen durchweg auf dem Princip, dass man durch bestimmte Zusätze zu den Nährböden die Entwickelung anderer Mikroorganismen zu hemmen oder ganz auszuschliessen sucht. Man setzte also voraus, dass dem Typhusbacillus eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen den Einfluss solcher Zusätze zukomme, als den übrigen Bacterien. Wäre das Gegentheil der Fall, liesse sich mit anderen Worten nachweisen, dass die von der Entwickelung doch in erster Linie auszuschliessenden typhusähnlichen Bacillen gegen die benutzten Zusätze widerstandsfähiger sind als die Typhusbacillen, so würde dadurch der Beweis geführt sein, dass jene Methoden allesammt nicht nur ihren Zweck verfehlen, sondern im Gegentheil die Lösung der Aufgabe nur erschweren, bezw. nur zu ganz falschen Resultaten führen müssen.

Wünschenswerth wäre es unter diesen Umständen, dass alle bislang bekannt gewordenen typhusähnlich wachsenden Mikroorganismen mit Rücksicht auf diesen Punkt untersucht würden. Wir können aber schon mit Aufwendung von geringerer Mühe, als jene Aufgabe erfordern würde, zu einem richtigen Urtheil über den Werth der erwähnten Methoden gelangen, wenn wir folgende Thatsachen berücksichtigen.

Unter den vielen typhusähnlich wachsenden Bacillen, welche in der Litteratur erwähnt werden, findet sich einer, der Bacillus coli communis, welcher uns in Anbetracht seiner Fundorte und seiner Eigenschaften allein schon als passendes und ausreichendes Prüfungsobject der in Rede stehenden Methoden gelten kann.

Der Bacillus coli communis, von Escherich unter dem Namen Bacterium coli commune beschrieben, gilt als identisch mit dem von Weisser beschriebenen Fäcesbacillus und dem sogenannten Bacillus Neapolitanus Emmerich. Auch ich habe bei der Prüfung einer Reincultur des letzteren Organismus keine Abweichungen vom Bacillus coli communis bemerken können. Der letztere findet sich bekanntlich regelmässig in den Dejectionen des Menschen und zahlreicher daraufhin untersuchter Thiere.

Geht man nun von der wohl überall angenommenen Auffassung aus, dass die Infection des Wassers mit Typhusbacillen durch Vermittelung der Fäces Typhuskranker geschieht, so muss man ohne Weiteres annehmen, dass mit den Typhusbacillen immer auch der Bacillus coli communis in das Wasser gelangt. Derselbe erhält und vermehrt sich nun aber im

Wasser besser als der Typhusbacillus. Wir müssen also erwarten, dass wir in einem Wasser, welches der Infection mit Typhuskeimen verdächtig erscheint, auch immer dem Bacillus coli communis begegnen werden.

Bei der mangelhaften Anlage eines grossen Theiles derjenigen Reservoire, aus welchen Brauchwasser entnommen wird, muss man von vornherein erwarten, dass in recht vielen Wässern der Bacillus coli communis sich wird nachweisen lassen. In der That trifft man ihn in offenen Flussläufen, welche jeder Verunreinigung ausgesetzt sind, häufig in grosser Zahl.

Auch in dem Wasser von Kesselbrunnen, welche nahe bei Dunggruben gelegen und der Verunreinigung von der Oberfläche her sehr zugängig waren, haben wir ihn gefunden, während er in reinen Wässern vermisst wurde.

Wenn nun auch das bis jetzt vorliegende Material zur Entscheidung der Frage noch nicht ausreichend ist, ob die Anwesenheit des Bacillus coli communis in allen Fällen auf eine Verunreinigung durch Dejectionen zu beziehen ist, so steht doch ausser Zweifel, dass man bei der Untersuchung des Wassers auf Typhusbacillen immer mit der Anwesenheit dieser typhusähnlichen Mikroorganismen rechnen muss.

Der Bacillus coli communis besitzt nun aber nach meinen Untersuchungen gegen alle bislang benutzten entwickelungshemmenden Zusätze eine grössere Widerstandsfähigkeit als der Typhusbacillus. Auch gegenüber anderen, bei den weiter unten zu besprechenden Methoden näher beschriebenen Einflüssen reagirt der Bacillus coli communis in einer Weise, dass seine Trennung von Typhusbacillen durch jene Methoden nicht erleichtert, sondern nur in einer nicht zu verkennenden Weise erschwert wird.

Dass die gewöhnlichen Gelatineplatten nicht genügen, um aus einem Gemisch von Typhusbacillen und ähnlichen Organismen die ersteren schnell und sicher zu isoliren, habe ich schon hervorgehoben. Man kann eben der einzelnen Colonie nicht ansehen, ob es sich um Typhusbacillen oder um den Bacillus coli communis handelt. Im Ganzen wächst ja der Bacillus coli communis schneller und üppiger und die meisten seiner Colonieen sind grösser als gleichalte des Typhusbacillus. Dementsprechend wird man, wenn man Reinculturen beider Organismen in Platten nebeneinander vor sich hat, mit Leichtigkeit sagen können, welche dem Typhus und welche dem Bacillus coli communis angehören. Allein auf jeder Gelatineplatte, auf welcher eine Reincultur des Bacillus coli communis zur Entwickelung gekommen ist, giebt es Colonieen, welche in ihrer Entwickelung so weit zurückgeblieben sind, dass sie durchaus wie Colonieen des Typhusbacillus aussehen.

Da eine Durchsicht der einschlagenden Litteratur mich überzeugt hat, dass über die biologischen Eigenschaften sowohl des Typhusbacillus, als auch des Bacillus coli communis unrichtige Anschauungen noch sehr verbreitet sind, so möchte ich meiner Besprechung der bislang zur Isolirung des Typhusbacillus aus Wasser vorgeschlagenen Methoden eine vergleichende, durch eigene Untersuchungen fast durchweg controlirte bezügliche Uebersicht vorausschicken (siehe nachstehende Tabellen).

	Typhusbacillus	Bacillus coli communis	Bemerkungen
...ndort.	In den Organen Typhuskranker.	Im Darm des Menschen und vieler Thiere.	—
...orphologisches.	Bewegliche, ringsum mit Geisseln besetzte Stäbchen von wechselnder Länge und Dicke; auf Agar gewöhnlich sehr kurz; in Bouillon etwas länger und schlanker; auf Kartoffeln oft gross, gequollen und fast unbeweglich. Unter verschiedenen Bedingungen bilden sich Scheinfäden und Polkörner.	Im Ganzen wie Typhus. In jedem Präparate sieht man aber elliptische, nach den Enden zu sich verjüngende Formen. Anstatt der wahren Scheinfäden, welche auch häufig vorkommen, bilden sich oft kettenförmige Gebilde.	Der Bacillus coli communis ist nicht, wie C. Fränkel [1] meint, unbeweglich. Auch ist derselbe gerade so wie der Typhusbacillus ringsum mit Cilien besetzt.
	Keine Sporenbildung beobachtet.	Wie bei Typhus.	
...irbbarkeit.	Allen Anilinfarben mehr oder weniger zugänglich. Nach Gram entfärbt.	Wie bei Typhus.	—
...lturen.	Facultativ anaërob. Wächst unter Wasserstoff- und Kohlensäure-Atmosphäre.	Wie bei Typhus.	
	Wächst zieml. langsam.	Wächst schneller als Typhus und üppiger.	In jeder Plattencultur des Bacillus coli communis zeigen sich Colonieen, welche nicht schneller wachsen als Typhuscolonieen.
	Gedeiht am besten bei Körpertemperatur, wird durch 10 Minuten langes Erwärmen auf 60° C. getödtet.	Wie bei Typhus.	

[1] *Hygienische Rundschau.* 1892. Nr. 9. S. 383.

	Typhusbacillus	Bacillus coli communis	Bemerkungen
Wachsthum auf Gelatine.	Auf der Platte: glattrandige, Anfangs helle, später gelblich braune Colonieen von granulirt. Oberfläche.	Wie bei Typhus, nur werden die Colonieen meist grösser und nehmen früher eine bräunliche Farbe an.	—
	Oberflächenwachsthum in Form von unregelmässig begrenzten, oft dickeren, oft dünneren Häutchen, welche bei Vergrösserung wellige Linien zeigen.	Wie bei Typhus.	
	Auf älteren Platten finden sich häufig Krystalle.	Wie bei Typhus.	
	Die Gelatine wird nie verflüssigt.	Wie bei Typhus.	
Gelatinestich.	Wachsthum im ganzen Bereich des Stiches, am üppigsten nahe der Oberfläche, auf letzterer breitet sich das Wachsthum langsam aus.	Wie bei Typhus, nur üppigeres und schnelleres Wachsthum.	—
Gelatinestrich.	Vom Strich aus verbreitet sich Oberflächenwachsth.	Desgl.	—
Agar.	Die Colonieen sind, mikroskopisch betrachtet, gelblich, oft wetzsteinförmig, oft rund, ausgebuchtet. Reichliches Oberflächenwachsthum von schmutzig weisser Farbe und mattem Glanz.	Desgl.	—
Bouillon.	Anfangs gleichmässige Trübung.	Wie bei Typhus, nur stärkere Trübung.	—
Erstarrtes Blutserum.	Milchig-weisser Belag.	Wie bei Typhus, nur üppiger.	—
Kartoffeln.	Auf den meisten Kartoffeln reichliches, aber unsichtbares Wachsthum, die Kartoffel zeigt feuchten Glanz, keine Farbenveränderung. Auf manchen Kartoffeln bildet sich ein vom blossen Auge sichtbarer grau-weisser, gelegentlich auch in's Gelbliche spielend. Rasen. Nach 48 stündiger Aufbewahrung bei 37° C. zeigen die Bacillen oft Polkörner u. beim Färben Körnung.	Auf manchen Kartoffeln schleimiger gelblicher Belag, auf anderen Kartoffeln grauweisser Belag. Manchmal unsichtbares Wachsthum wie bei Typhus.	Die Reaction der Kar[illegible] allein scheint nicht m[illegible] gebend für die Art [illegible] Wachsthums zu sein. [illegible] stärkerem Sodazusatz w[illegible] die Kartoffel allerdings [illegible] hin grün-gelblich verfär[illegible] Die Typhuscultur hebt s[illegible] dann als ungefärbter schl[illegible] mig-glänzender Belag [illegible] Der Bacillus coli commu[illegible] wächst in der Regel b[illegible] reichlichem Sodazusatz [illegible] schmierig-gelber Belag. [illegible] Zusatz von Säure zu de[illegible] selben Kartoffelbrei ha[illegible] meistens kaum sichtba[illegible] Wachsthum (dem Wach[illegible] thum v. Typh. sehr ähnlic[illegible]

	Typhusbacillus	Bacillus coli communis	Bemerkungen
terile Iilch.	Die Typhusbacillen vermehren sich üppig in der Milch und bewirken einen geringen Grad der Säuerung derselben. Niemals bedingt ihr Wachsthum in der Milch eine Coagulation derselben.	Der Bacillus coli communis bildet in der Milch reichlich Säure und führt bei Körpertemperatur innerhalb 24 bis 48 Stunden zur Coagulation derselben.	—
Gas-ildung.	Niemals beobachtet.	Im Gelatinestich und Agarstich bilden sich selten Gasblasen. In sterilem Fleischwasser ohne jeden Zusatz bildet sich bei Körpertemperatur innerhalb 3 bis 12 Stunden, durch Wachsthum des Bacillus coli communis bedingt, eine reichliche Menge Gas.	Ueberschichtet man gewöhnliches Nähragar, welches mit Bacillus coli communis inficirt wurde, so wird der ganze Nährboden zersprengt. Das im Fleischwasser gebildete Gas besteht zum kleinen Theil aus Kohlensäure, etwa $^3/_4$ der Gasmenge besteht aus Wasserstoff. Ein kleiner Rest besteht entweder aus Stickstoff oder Methan. Sauerstoff, Kohlenoxyd oder Aethylen fanden sich nicht bei Analyse des gebildeten Gases. Bei gewissen Zusätzen ändert sich das Verhältniss der Mengen der verschiedenen Gase zueinander. Genauere Untersuchungen über diesen Punkt werden noch von mir angestellt werden.
Indol-action.	Negativ.	Negativ.	—
achsth. f sauren ırböden: ihragar Zusatz itronensäure.	0·1 procentige Citronensäure bedingt starke Hemmung, bei 0·165 Procent keine Entwickelung.	0·165 Procent + 0·25 „ —	+ bedeutet starke Hemmung, — „ keine Entwickelg. Geringe Schwankungen finden statt. Im Ganzen zeigten die angestellten Versuche aber übereinstimmende Resultate. Das verwandte Nähragar war genau neutralisirt und wurde zu je 10 ccm vermittelst Bürette abgemessen. Es wurde etwa Normalcitronensäure (5 Procent) benutzt. 1 ccm Citronensäure zu 10 ccm Agar = 0·5 Procent.
arbolsäure.	0·116 Procent + 0·144 „ —	0·14 Procent + 0·166 „ —	5 procent. Lösung verwandt. 1 ccm zu 10 ccm Agar = 0·5 Procent.

	Typhusbacillus	Bacillus coli communis	Bemerkungen
Salzsäure.	0·05 Procent + 0·06 „ —	0·065 Procent + 0·07 „ —	Salzsäure vom spec. Gew. 1·12 = 23·95 Proc. verwandt. Diese im Verhältniss von 1:20 Theilen Wasser verdünnt, davon: 1 ccm zu 10 ccm Agar = 0·12 Procent. Kitasato hatte bei seinen Untersuchungen offenbar HCl vom spec. Gew. 1·12 als 100 % angenommen. Um bessere Vergleiche mit anderen Zusätzen anstellen zu können, berechnete ich alle Säuren auf den wirklichen Säuregehalt.
Schwefelsäure.	0·036 Procent + 0·054 „ —	0·054 Procent + 0·063 „ —	Schwefelsäure von 66° Bé, also 100 Procent angewandt. Davon 1:40 Wasser. 1 ccm zu 10 ccm Agar = 0·25 Procent.
Salpetersäure.	0·075 Procent + 0·085 „ —	0·09 Procent + 0·097 „ —	32·5 proc. Salpetersäure angewandt. 1:20 Thl. Wasser. Davon 1 ccm zu 10 ccm Agar = 0·16 Procent.
Sodalösung.	0·42 Procent + 0·53 „ —	0·48 Proc. + (schwache H.) 0·53 „ —	Normalsodalösg. verwandt (5·3 Proc.) 1 ccm zu 10 ccm Agar = 0·53 Procent.
Agar mit Lackmus. Anfangs bläulich gefärbt.	Cultur nach 24 Stunden bei 37° C. roth gefärbt. Ebenso bei Zimmertemp. im Licht, nur langsamer, ebenso bei Zimmertemp. im Dunkeln. In Bouillon, welche mit Lackmus versetzt wurde, tritt später von oben her wieder Blaufärbung ein, welche bei Abschluss der Luft ausbleibt.	Anfangs auch Rothfärbung, später starke Reduction. In Bouillon wird Lackmus schon sehr bald gänzlich reducirt. Später tritt von oben her wieder Blaufärbung ein.	Gelatineculturen mit den angeführten Zusätzen gaben übrigens dieselben Resultate. Die Angabe, dass die Rothfärbung eines Lackmusnährbodens mit Zuckerzusatz auf einer mit Gährung einhergehenden Säurebildung beruhe, und sich nur beim Wachsthum des Bacillus coli communis, nicht aber beim Typhus finde, stellte sich nach meinen Untersuchungen als unrichtig heraus. Inficirt man ein Gläschen Nähragar, welchem ein Zusatz von Lackmustinctur und Milchzucker gegeben wurde, mit Bacillus coli communis, ein anderes mit Typhus, so werden beide Anfangs roth gefärbt. Das mit Bacillus coli communis inficirte Gläschen zeigt ausserdem eine Zerklüftung des Agars durch

	Typhusbacillus	Bacillus coli communis	Bemerkungen
			Gasbildung und nach einigen Tagen ist dasselbe vollkommen entfärbt. Diese als Reduction aufzufassende Entfärbung wird jedenfalls durch den nascirenden Wasserstoff bedingt.
gar mit lethyl- iolett.	Die Colonieen auf der Platte nehmen bald eine blaue Färbung an. Später zeigt sich oft ein ungefärbter Rand. Die Bacillen sind oft klein, schlank, lebhaft beweglich, oft zu Scheinfäden ausgewachs.	Wie bei Typhus.	—
nillon m. negge- ath's Farb- ischung nfangs grau- hwarz efärbt).	Nach 24 Stund. bei 37° C. hat die Bouillon einen violetten Farbenton angenommen.	Nach einigen Stunden schon beginnt von unten her eine Rothfärbung der Bouillon. Von der Oberfläche her, wo Berührung mit der Luft stattfindet, beginnt später wieder ein Umschlag der Farbe in blau.	Auch bei Anwendung einzelner Farben, namentlich bei Methylenblau, zeigt sich ein bei beiden Mikroorganismen verschiedener Farbenumschlag. Für die Trennung beider ist aus dieser Erscheinung vorläufig kein mit Vortheil zu benutzendes Moment ersichtlich. Die Angaben Gasser's, dass Typhusbacillen über den Impfstrich hinaus wachsen, Bac. coli communis aber nicht, fand ich nicht bestätigt. Im Gegentheil wuchs letzterer üppiger über den Impfstrich hinaus als d. Typhusbacillus.
gar in rselben Weise efärbt.	Der Nährboden nimmt einen grünlichen Farbenton an, die Colonieen erscheinen grüngrau.	Der Nährboden wird ausgesprochener grün als bei Typhus. Die Colonieen wie bei Typhus.	
des Vor- ommens l patho- ne Eigen- chaften beim enschen.	Nur in den Organen Typhuskranker gefunden u. zwar in den Darmwandungen, den Mesenterialdrüsen, der Milz, der Leber und der Niere.	Bei jedem Menschen im Darm und in der Dejection zu finden. Bei verschiedenartigen entzündlichen Processen in Reincultur an der betreffenden Stelle gefunden, so in einem Abscess, der sich nach Exstirpation eines Kropfes gebildet hatte. Bei Entzündungen der Gallenblase und der Gallengänge. Nach Cholera nostras in allen Organen vorgefunden. Im Eiter bei Meningitis, Peritonitis, Pleuritis, Leberabscess u. a. m.	—

	Typhusbacillus	Bacillus coli communis	Bemerkungen
Beim Thiere.	Nur nach grösseren Gaben tritt beim Meerschweinchen Exitus letalis ein. Die Wirkung muss in der Hauptsache als Intoxication aufgefasst werden. Die Bacillen finden sich dann häufig; selbst wenn der Tod schon wenige Stunden nach erfolgter Infection eintrat, in enormer Zahl im Blut, in den serösen Flüssigkeiten und in allen Organen. Das Unterhautzellgewebe erschien in meinen allerdings wenig zahlreichen Versuchen bei mikroskopischer Ansicht normal. Die Bauchmusculatur wenig injicirt. In der Bauchhöhle reichliches Exsudat mit enormen Mengen von Bacillen. Der Dünndarm schwappend gefüllt mit wässerigem Inhalt; darin fanden sich grosse Mengen von Typhusbacillen. Makroskopisch nachweisbare Veränderungen d. Darmwandungen fanden sich nicht. Aus dem Herzblut, sowie aus Leber u. Milz, welche letzteren Organe hyperämisch waren, liessen sich Typhusbacill. in Reincultur gewinnen.	Die subcutane Impfung mit einer Oese Reincultur kann schon innerhalb 12 Std. den Tod eines Meerschweinchens herbeiführen. In einigen Fällen blieben die Thiere völlig gesund. In diesen Fällen vertrugen sie später viel grössere Gaben von Reincultur des Bacillus coli communis. Das Thier kann nach Infection mit letaler Dosis eventuell mehrere Tage am Leben bleiben, um dann unter denselben Erscheinungen, wie sie sich bei bald nach der Infection erfolgtem Tode zeigen, einzugehen. Einen Unterschied in der Virulenz zwischen den aus normalen Fäces gewonnenen Culturen, gegenüber solchen Cultur., welche aus diarrhöischen Stühlen und den Stühlen einer Typhuskranken gewonnen waren, konnte ich nicht constatiren. Bei der Section fand sich die Wunde verheilt. Das Unterhautzellgewebe gallertig ödematös, mit fibrinösen Membranen nahe der Impfstelle. Die Inguinaldrüsen zu unförmigen Massen erweicht. Die Bauchmusculatur blutig injicirt. In der Peritoneal- und Pleurahöhle manchmal flüssiges bezw. fibrinöses Exsudat, oft fehlt dieses. Die Darmwandungen injicirt. Der Darminhalt meistens ganz normal. In den Darmwandungen habe ich nie makroskopisch nachweisbare Veränderungen angetroffen. Milz, Leber und Niere hyperämisch, enthalten die Bacillen in reicher Zahl, ebenso das Herzblut. Die Brustorgane erscheinen hyperämisch. Ein Abscess entwickelte sich an der Impfstelle nur in einem Falle. Der dicke weisse Eiter enthielt den Bacillus coli communis in Reincultur. Durch Verimpfung kleiner Mengen Koth, in welchem der Bacillus coli comm. in reichlicher Zahl enthalten war, liess sich in keinem Falle pathogene Wirkung bei Meerschweinchen erzielen. Wurden dieselben Thiere später m. grösseren Mengen einer Reincultur geimpft, so blieben sie gesund und zeigten keinerlei Reaction.	

Aus den Tabellen ist ersichtlich, dass die beiden in Rede stehenden Bacillenarten sich, sobald man sie in Reinculturen vor sich hat, ohne Schwierigkeit von einander unterscheiden lassen.

Wenn trotzdem in letzter Zeit behauptet worden ist, der Typhusbacillus und der Bacillus coli communis seien identisch, bezw. nicht zu unterscheiden, eine Behauptung, welche zu zahlreichen Erörterungen geführt hat, so spricht das einerseits gerade nicht für die Gründlichkeit der Arbeiten der betreffenden Forscher, andererseits aber giebt es uns einen Aufschluss darüber, wie es möglich war, dass bei Wasseruntersuchungen auf Typhusbacillen so viele positive Resultate erzielt sind. Die Art, wie bei den beregten Untersuchungen und vielfach auch sonst, die isolirten Bacillen als Typhusbacillen erkannt wurden, lässt darauf schliessen, dass der vermeintliche Typhusbacillus oft nichts anderes war, als der Bacillus coli communis. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die grosse Verwirrung, welche neuerdings in die Litteratur über Typhusbacillen gebracht worden ist, sich lediglich auf diesen Fehler wird zurückführen lassen.

Obgleich das Wachsthum der Typhusbacillen im Allgemeinen auf Gelatineplatten, in Stich- und in Strichculturen, sowie auf Agar und in Bouillon im Vergleich zum Bacillus coli communis sich weniger üppig zeigt, so dass Jemand, der lange Zeit hindurch mit beiden gearbeitet hat, sie ohne Weiteres wird von einander unterscheiden können, und obgleich die Gestalt und Bewegung für den Geübten bei beiden ebenfalls Unterschiede zeigen, so finden doch so oft Uebergänge nach beiden Seiten hin statt, dass die Differenzirung auf diese Weise eine genügend sichere nicht genannt werden kann.

Viele Autoren, welche aus Wasser Typhusbacillen isolirt haben, begnügten sich aber mit der Prüfung der als Typhusbacillen angesprochenen Colonieen auf den genannten Wegen. Manche Autoren haben noch das Wachsthum auf Kartoffeln hinzu genommen und sprechen sich dahin aus, dass dieses das Hauptcharacteristicum für den Typhusbacillus sei. Unsere Beobachtungen, welche übrigens in dieser Beziehung nur Bekanntes bestätigen, haben uns überzeugt, dass das Aussehen der Typhusculturen auf gekochten Kartoffelscheiben, je nach der Art der verwandten Kartoffel zu sehr variirt, als dass wir dasselbe noch länger als entscheidendes Merkmal ansehen könnten. Der Bacillus coli communis wächst auf der Kartoffel ja allerdings häufig als schmierig-gelber, ebenso oft aber auch als grau-weisser Belag, und gar nicht selten ist das Aussehen der Kartoffel genau wie beim Wachsthum von Typhusbacillen. Andererseits kann die Typhuskartoffelcultur sich so gestalten, dass man glauben möchte, man habe es mit dem Bacillus coli communis zu thun. Dazu kommt, dass

auch die Gestalt und Bewegung beider Bacillenarten sich auf der Kartoffel je nach der Art der letzteren verändern.

Wenn nun einige Autoren die aus Wasser isolirten vermeintlichen Typhusbacillen auch in ihrem Wachsthum auf der Kartoffel geprüft haben, so hatten sie also dadurch noch nicht die volle Garantie dafür, dass sie Typhusbacillen vor sich hatten. Namentlich durften sie sich mit dieser Untersuchungsweise nicht begnügen, wenn die als Typhuskeime isolirten Bacillen auf der Kartoffel atypisch wuchsen und dieselbe gelblich verfärbten, wie dieses durch Kamen geschehen ist, auf dessen Arbeit ich übrigens noch zurückkommen muss.

Durch die leicht zu bewerkstelligende Uebertragung in sterile Milch kann man sich dagegen unschwer vor der sonst so nahe liegenden Verwechslung beider Bacillenarten schützen. Denn trotz der kürzlich von französischen Forschern aufgestellten Behauptung, dass auch Typhusbacillen die Milch allmählich zum Gerinnen brächten, bleibt nach unseren Untersuchungen die Thatsache bestehen, dass Typhusbacillen nie die Milch zum Gerinnen bringen, selbst wenn man sie Wochen lang, ja bis zum fast vollständigen Verdunsten der Milch im Brütofen stehen lässt.

Ferner kann bei zweckentsprechender Versuchsanordnung der Umstand, dass Typhusbacillen im Fleischwasser nie eine Gasbildung verursachen, während der Bacillus coli communis ziemlich bedeutende Mengen Gas bildet, ebenfalls mit Vortheil zur Differenzirung beider Bacillenarten verwandt werden. Und zwar gelingt die Differenzirung auf diese Weise schneller, als sie sich vermittelst der Milch bewerkstelligen lässt. Die Milch gerinnt durch Wachsthum des Bacillus coli communis oft erst am zweiten Tage. Die Gasbildung tritt aber schon sehr bald auf, oft schon nach dreistündigem Aufenthalt bei Körpertemperatur. Der zur Anstellung dieses Versuches erforderliche Apparat ist sehr einfach. Eine Glasröhre von etwa 8 mm Durchmesser und 30 cm Länge wird an einem Ende zugeschmolzen, dann U-förmig gebogen in der Weise, dass der zugeschmolzene Schenkel etwa 20 cm lang wird und beide Schenkel nach oben in einem Winkel von etwa 40° divergiren. Das offene Ende des Rohres wird mit einem Wattebäuschchen versehen, der Apparat sterilisirt, dann vermittelst einer Pipette mit Fleischwasser gefüllt. Nach nochmaligem Sterilisiren im strömenden Wasserdampf, wobei man, um ein Auskochen der Flüssigkeit zu vermeiden, den langen Schenkel des Röhrchens horizontal legt, erfolgt dann mittels einer Platinöse die Infection. Beim Bacillus coli communis steigen schon nach einigen Stunden die Gasbläschen im zugeschmolzenen Schenkel auf und sammeln sich oben an, indem sie die Bouillon theilweise in den offenen Schenkel verdrängen. Bei Typhusculturen wird man nie auch nur eine Spur von Gasbildung bemerken.

Diese Entwickelung von Gas aus einfachem Fleischwasser ist so interessant, dass sie direct zum weiteren Studium des Vorganges auffordert. Zum Zwecke der Analyse kann man grössere Gasmengen erhalten, wenn man einen Literkolben mit Fleischwasser bis an den Rand füllt, letzteres nach Sterilisirung mit Bacillus coli communis inficirt und dann den Kolben mit einem sterilisirten Gummistopfen schliesst, welcher von einem bis an den Boden des Kolbens reichenden Glasrohr durchbohrt wird. Das oben mit Watte verschlossene Glasrohr trägt zweckmässig ausserhalb des Kolbens eine kugelförmige Erweiterung, welche die durch das gebildete Gas verdrängte Bouillon aufnimmt. Vermittelst eines zweiten nur eben durch den Stopfen geführten Glasrohres, das mit einem Glashahn versehen ist, kann man beliebige Mengen des gebildeten Gases entnehmen. Der Apparat stellt lediglich einen modificirten Kipp'schen Apparat vor.

Eine durch Wachsthum des Bacillus coli communis bedingte Gasbildung ist schon von verschiedenen Beobachtern gesehen und als Gährung aufgefasst worden. Diese Forscher sahen dieselbe nur, wenn sie dem Nährboden einen bestimmten Zuckergehalt gaben.

Chantemesse und Widal fanden bei der von ihnen geübten Versuchsanordnung ein Gasgemenge von Kohlensäure und Wasserstoff, ausserdem wiesen sie die Bildung von Essigsäure nach. Sie setzten von vornherein zu der mit Bacillus coli communis inficirten Zuckerbouillon Kreide hinzu, um die gebildete Säure zu neutralisiren. Darin liegt ein unverkennbarer Versuchsfehler. Setzt man zu Kreide nur eine Spur von Essigsäure hinzu, so entwickelt sich naturgemäss Kohlensäure. Da der Bacillus coli communis eine Säurebildner ist, so kann man sich nicht wundern, wenn sich bei Anwesenheit von Kreide Kohlensäure entwickelt. Die von mir angestellten bezüglichen Versuche sind noch nicht zum Abschluss gekommen, vorläufig habe ich jedenfalls keinen Anhaltspunkt für die Annahme, dass es sich um eine Vergährung von Zucker durch den Bacillus coli communis handelt. Wie gesagt, geht die Gasbildung auch im Fleischwasser ohne Zuckerzusatz vor sich. Bemerkt sei noch, dass in reiner Peptonlösung trotz reichlichem Wachsthums keine Gasbildung beobachtet wurde.

Ich habe diese Befunde etwas eingehender besprochen, weil eine genaue Kenntniss dieser Gasbildung uns möglicher Weise einen Fingerzeig geben könnte, wie wir vorzugehen haben, um einen Nährboden zu construiren, der von vornherein auf der Platte die Trennung der Colonieen des Bacillus coli communis von solchen des Typhusbacillus ermöglichen würde. Vorläufig fehlt es uns nämlich, wie ich noch nachweisen werde, an einer Methode, welche die Isolirung der Typhusbacillen von Typhus ähnlichen auch nur nennenswerth erleichterte.

Es giebt, wie die Tabelle zeigt, ausser der Einwirkung auf Milch und der Gasbildung aus Fleischwasser noch andere Lebensäusserungen des Bacillus coli communis, die verschieden sind von denen des Typhusbacillus. Eine Verwerthung derselben für unseren Zweck scheint aber vor der Hand wenig aussichtsvoll. Hierher gehören auch die Farbenveränderungen mancher Nährsubstrate.

Diejenigen Forscher, welche die Identität des Typhusbacillus mit dem Bacillus coli communis behaupten, bezw. aussagen, diese beiden Bacillenarten liessen sich durch keine der bekannten Methoden von einander unterscheiden, sind namentlich Rodet und Roux[1] und Wurtz und Herman.[2] Sie glauben, dass der Bacillus coli communis ein unter normalen Verhältnissen harmloser Darmbewohner, unter gewissen, noch nicht näher bekannten Bedingungen pathogene Eigenschaften annehme und den Typhus abdominalis verursache. Dass diese auf alte Anschauungen zurückgreifende Hypothese bacteriologisch jeder Begründung entbehrt, erhellt aus Vorstehendem zur Genüge. Wir haben gesehen, dass es ausgesprochene qualitative Unterschiede zwischen beiden Organismen giebt. Aber selbst wenn nur quantitative in der Art des Wachsthums sich aussprechende Differenzen vorhanden wären, so würden dieselben genügen, um die Auseinanderhaltung beider zu rechtfertigen. Die Unterschiede zwischen dem von Deneke gefundenen Vibrio einerseits und dem Choleravibrio andererseits sind doch im Wesentlichen auch nur quantitativer Art, und doch würde es heute Niemand mehr einfallen, die Identität beider behaupten zu wollen. Vor Kurzem hatte ich Gelegenheit, täglich mittels Culturen die Dejectionen einer Typhuskranken zu untersuchen. Neben nur wenigen anderen Mikroorganismen fand ich in denselben immer den Bacillus coli communis mit den nämlichen Eigenschaften, wie er sie zeigt, wenn man ihn aus normalen Fäces isolirt hat.

Typhusbacillen habe ich übrigens niemals in den Typhusstühlen gefunden, obgleich sich bei der Section ausgedehnte Ulcera fanden. Nach dem Tode kamen dagegen aus der Milz neben Streptokokken, welche auf eine Secundärinfection hinweisen, nur Typhusbacillen zur Entwickelung.

Unter solchen Umständen kann doch nicht die Rede davon sein, dass der Bacillus coli communis zur Zeit der Erkrankung an Typhus abdominalis seine Eigenschaften verändere und, wie die genannten französischen Forscher meinen, alle die Eigenschaften des Typhusbacillus annehme.

Dass zur Zeit der erwähnten Untersuchungen Typhusbacillen in den Dejectionen enthalten waren, ist sehr wahrscheinlich. Es ist mir aber, wie gesagt, nicht gelungen, auch nur eine Colonie herauszufinden, obgleich ich die verschiedenen weiter unten zu besprechenden Methoden zur

[1] *Sem. médic.* 1891. S. 422. [2] *Ebenda.* 1892. Nr. 1. S. 4.

Isolirung derselben anwandte. Viele Colonieen des Bacillus coli communis hatten allerdings zunächst ganz das Aussehen, wie die Urheber der genannten Methoden es als allein den Colonieen des Typhusbacillus zukommend beschrieben haben.

An der Hand obiger Ausführungen wird es nicht schwer fallen, zu einem richtigen Urtheil über den Werth der bisher angegebenen Methoden zur Isolirung des Typhusbacillus aus dem Trinkwasser zu gelangen.

Ich setze als begründete Thatsache voraus, dass wir überall da, wo wir Grund haben, auf den Typhusbacillus im Trinkwasser zu fahnden, auch erwarten müssen, den Bacillus coli communis anzutreffen. Ja ich möchte so weit gehen zu behaupten, dass gerade da, wo wir letzteren finden, wir eher darauf rechnen können, den Typhusbacillus anzutreffen, als in einem Wasser, welches den Bacillus coli communis nicht enthält. Eine Methode aber, welche die Trennung dieser beiden Mikroorganismen nicht erleichtert, oder sie gar erschwert, kann wohl ohne Weiteres als unbrauchbar für den Zweck der Isolirung von Typhusbacillen aus dem Trinkwasser bezeichnet werden.

1. Die Uffelmann'sche Methode.[1]

Die zuletzt veröffentlichte bezügliche Methode ist die von Uffelmann angegebene. Uffelmann kam zu dem Resultate, dass unter den zahlreichen bis dahin empfohlenen Methoden nicht eine einzige sei, welche völlig befriedigte. In der Praxis angewandt, seien sie alle nicht so zuverlässig, wie sie gepriesen wurden. Insbesondere gelte dieses von den Methoden von Chantemesse, Vincent, Gasser, Parietti und Holz.

Da Uffelmann häufig Wasserproben auf Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Typhusbacillen zu untersuchen hatte, bemühte er sich, selbst eine brauchbare Methode zu finden. Er glaubte, festgestellt zu haben, dass wenige Mikroorganismen auf so sauren Nährböden gedeihen, wie der Typhusbacillus, und dass ausserdem der letztere in einer mit Methylviolett ziemlich stark gefärbten sauren Gelatine ganz charakteristisch wachse. Uffelmann stellte deshalb für den Nachweis von Typhusbacillen eine Gelatine her, welche einen bestimmten Zusatz von Citronensäure und Methylviolett hatte.

Wenn auch einige wenige Nichttyphusbacillen auf seinem Nährboden ebenfalls zur Entwickelung kamen, so sollen doch die Typhusbacillen allein folgendes Aussehen darbieten:

Nach 24 Stunden sollen die Colonieen scharf gerandet, hell und noch ungefärbt erscheinen, nach weiteren 24 Stunden aber einen bläulichen Schein und einen Umfang von 1·5 mm haben. In den folgenden Tagen

[1] *Berliner klinische Wochenschrift.* 1891. Nr. 35. S. 857.

soll die Blaufärbung zunehmen, bis schliesslich die Colonieen weit intensiver blau sind als die Gelatinemasse. Dabei soll man deutlich die feine Granulirung erkennen, wie sie Colonieen von Typhusbacillen zukommt. (Die Beschreibung des Oberflächenwachsthums und des Wachsthums auf Strichculturen will ich hier nicht weiter ausführen.) Vermittelst seiner gefärbten, sauren Gelatine konnte nun Uffelmann die Entwickelung fremder Colonieen in dem Maasse einschränken, dass aus einem Tropfen Wasser, aus welchem auf gewöhnlicher Gelatine 12500 Colonieen zur Entwickelung kamen, jetzt nur 19 Colonieen wuchsen. Aus einer anderen Wasserprobe wuchsen statt 180 Colonieen aus jedem Tropfen bei Anwendung des besprochenen Nährbodens nur 11 Colonieen, und davon sollen sechs Typhusbacillencolonieen gewesen sein.

Da letztere durch ihre charakteristische Färbung leicht zu erkennen sein sollen, so können, wie Uffelmann meint, selbst Anfänger sie ungemein rasch aus den wachsenden Colonieen herausfinden. Uffelmann prüfte die so isolirten Bacillen auf Kartoffeln, in Strich- und Stichculturen, auf ihr morphologisches Verhalten und auf ihre Beweglichkeit und will auf diese Weise zu einem Urtheil gelangt sein, welches nichts an Zuverlässigkeit zu wünschen übrig lasse.

Weiter oben habe ich nun aber nachgewiesen, dass diese Art der Nachprüfung oft zu Irrthümern führen kann, und dass diejenigen, welche sich auf dieselbe beschränkt haben, wahrscheinlich häufig den Bacillus coli communis für den Typhusbacillus gehalten haben.

Die Uffelmann'sche Gelatine wurde von mir genau nach dem von ihrem Autor angegebenen Recepte hergestellt und das Wachsthum mehrerer verschiedener Typhusreinculturen darauf geprüft. Nur von einer Typhuscultur konnte sehr spärliches Wachsthum darauf erzielt werden. Die anderen kamen gar nicht zur Entwickelung. Der Bacillus coli communis dagegen kam sowohl aus Reinculturen darauf verimpft, wie auch nach Inficirung der Uffelmann'schen Gelatine mit Koth, wenn auch etwas gehemmt, so doch bedeutend reichlicher zur Entwickelung, als die Typhusbacillen.

Da bei den Typhusbacillen eine so bedeutende Hemmung eingetreten war, wurde der Versuch gemacht, festzustellen, ob es die Säure sei, oder der Farbstoff, welcher diesen Einfluss ausübte.

Es zeigte sich dabei, dass ein hoher Methylviolettzusatz zahlreiche Typhuscolonieen zur Entwickelung kommen liess, deren einzelne Bacillen häufig zu gestreckten Scheinfäden ausgewachsen waren. Es musste also die Uffelmann'sche Gelatine einen für unsere Typhusreinculturen zu hohen Säurezusatz haben. Als nun von einer 5 procentigen Citronensäure, wovon aus der benutzten Pipette 8 Tropfen zu 10^{ccm} Gelatine dem von

Uffelmann benutzten Säuregrade entsprachen, zu je 10 ccm neutraler Gelatine ein, zwei, drei u. s. w. bis acht Tropfen hinzugesetzt wurden, zeigte sich, dass schon bei vier Tropfen die Typhuscolonieen im Wachsthum zurückblieben, dass bei sechs Tropfen die Hemmung schon so gross war, dass nur noch wenige Colonieen sich entwickelten, oft jegliches Wachsthum ausblieb. Dagegen gedieh der Bacillus coli communis, welcher sich gegen Methylviolett ebenso verhielt, wie der Typhusbacillus, nur eine noch grössere Affinität für den Farbstoff zu haben schien, indem sich seine Colonieen oft viel intensiver färbten als erstere, noch bei einem Zusatze von 7 bis 8 Tropfen Säure.

Die Colonieen des Bacillus coli communis entsprechen zum Theil auf der Uffelmann'schen Gelatine genau der Beschreibung, wie sie Uffelmann für Typhusbacillen gegeben hat.

Wenn nun Uffelmann bei Untersuchung von Fäces und fäkalbeschmutzter Leinwand seine Methode bewährt gefunden und insbesondere die Beobachtung gemacht hat, dass aus einer mit Typhuskeimen versetzten Fäkalmasse nur Typhuskeime zur Entwickelung kamen, so lässt sich das Angesichts unserer Befunde und der Art, wie Uffelmann die Typhusbacillen als solche nachgewiesen hat, kaum anders erklären, als dass ihm Verwechselungen des Typhusbacillus mit Bacillus coli communis untergelaufen sind.

Auch die Behauptung, dass in einem Wasser, aus welchem auf der Uffelmann'schen Gelatine keine Typhuskeime zur Entwickelung kamen, auch keine enthalten gewesen seien, muss uns sehr gewagt erscheinen, da wir von unseren Reinculturen bei reichlicher Aussaat fast nie Wachsthum der Typhusbacillen erhielten und sich schon bei einem viel geringeren Säurezusatze eine merkliche Hemmung bei ihrer Entwickelung nachweisen liess.

Wie oben erwähnt wurde, hatte ich zur Zeit dieser Untersuchungen Gelegenheit, die Dejectionen einer Typhuskranken bis zu ihrem Tode hin zu untersuchen. Hierbei zeigten sich auf der Uffelmann'schen Gelatine, welche allerdings bei diesen Versuchen mit einem geringeren Säuregehalte benutzt wurde, bei den zum Vergleich angesetzten Typhusreinculturen Colonieen, welche nach einigen Tagen in der Mitte tief blau gefärbt waren, und eine scharf gegen den gefärbten Theil abgegrenzte ungefärbte Schicht hatten. Auf den ebenfalls zum Vergleiche angesetzten Reinculturen von Bacillus coli communis sah ich nie derartige Colonieen, wohl aber auf den mit Typhusdejectionen inficirten Platten. Dieser Befund liess mich trotz meiner vielen negativen Resultate vorübergehend hoffen, dass die Uffelmann'sche Gelatine wirklich brauchbar sei, indem ich glaubte, Typhusbacillen gefunden zu haben. Es stellte sich aber heraus,

dass die isolirten Colonieen, welche nur da abgestochen wurden, wo eine Berührung anderer Colonieen ganz ausgeschlossen war, in jedem Falle Colonieen des Bacillus coli communis waren. Ebenso wurden solche Colonieen, welche sich durch eine auffallend glänzende Färbung von den übrigen auszeichneten, in jedem Falle später als solche von Bacillus coli communis diagnosticirt.

Mit meinen Wasseruntersuchungen hatte ich die gleichen negativen Resultate. Aus den einer Verunreinigung mit Dejectionen zugänglichen Wässern liess sich der Bacillus coli communis in derselben Weise zum Wachsthum bringen und da auf den vielen angesetzten Kartoffelculturen die isolirten Reinculturen nicht selten ein sehr an Typhuskartoffeln erinnerndes Aussehen hatten, so hätte man, wenn man sich die Uffelmann'schen Berichte vergegenwärtigte, leicht zu der Ueberzeugung kommen können, dass diese Wässer mit Typhuskeimen inficirt gewesen seien.

Vermittelst der Uffelmann'schen Gelatine kann man allerdings viele Mikroorganismen, welche sonst aus den Wasserproben zur Entwickelung kommen würden, ausschalten. Das kann man aber auch mit einfacheren Mitteln. Ueberdies kommt es bei Versuchen mit stark verunreinigten Wässern gelegentlich vor, dass die Methylviolettgelatine von einem Säuregehalte, welcher das Wachsthum der Typhusbacillen schon hemmt, durch fremde Mikroorganismen ganz verflüssigt wird. Für die Trennung des Typhusbacillus von dem Bacillus coli communis also, den wir als constanten Begleiter des Typhusbacillus im Wasser voraussetzen müssen, und dessen Colonieen von allen Bacillen, die in Frage kommen, die Typhus-ähnlichsten sind, bedeutet die Uffelmann'sche Gelatine nicht eine Erleichterung, sondern eine Erschwerung der Aufgabe.

2. Die Holz'sche Kartoffelsaftgelatine.[1]

Nachdem Holz durch eingehende Nachuntersuchungen sich überzeugt hatte, dass die bislang angegebenen Methoden zur Isolirung der Typhusbacillen nicht brauchbar seien, stellte er, von der Voraussetzung ausgehend, dass das Wachsthum auf der Kartoffel das Hauptcharacteristicum der Typhusbacillen sei, einen Nährboden her, welcher möglichst die Zusammensetzung der Kartoffel haben, dabei aber den Vorzug der Durchsichtigkeit bieten sollte.

Er versetzte den aus rohen Kartoffeln ausgepressten und filtrirten Saft mit Gelatine und fügte einen Zusatz von 0·05 procentiger Carbolsäure hinzu, um das sonst sehr üppige Wachsthum der Schimmelpilze

---

[1] *Diese Zeitschrift.* 1890. Bd. VIII. S. 159.

zu behindern. Wenn die so hergestellte Kartoffelgelatine einen bestimmten Säuregrad besitzt, so sollen Typhusbacillen in ganz charakteristischer Weise darauf wachsen, so dass sie von den Colonieen aller anderen Mikroorganismen, besonders auch von den durch Holz untersuchten typhusähnlich wachsenden Bacillen leicht zu unterscheiden seien. Eine grosse Zahl der in Schmutz und Wasser vorkommenden Bakterien wachsen nach Holz's Angaben auf diesem Nährboden nicht; einzelne verflüssigende Colonieen kommen in der Kartoffelgelatine verhältnissmässig spät zur Entwickelung.

Die Angaben, welche Holz über das Aussehen der Typhusbacillen auf der Kartoffelgelatine macht, fanden sich durch die zahlreichen hier angestellten Nachuntersuchungen bestätigt. Die Abweichungen, welche sich gegenüber dem Wachsthum auf gewöhnlicher Gelatine zeigen, sind offenbar ein Ausdruck der gehemmten Entwickelung, wie man sie ebenso erhält bei Züchtung der Typhusbacillen auf Gelatine, welche mit einem bestimmten Zusatz von Säure überhaupt versehen ist, sei es Carbolsäure, Salz-, Salpeter-, Schwefel- oder Citronensäure. Dass die Typhusbacillen durch Züchtung auf der Holz'schen Gelatine in ihrer Entwickelung beeinträchtigt werden, kann man durch Vergleiche von Stich-, Strich- oder Plattenculturen derselben in Kartoffelsaftgelatine mit ebensolchen in gewöhnlicher Gelatine leicht ersehen. Ueberall zeigt sich auf letzterer ein bedeutend üppigeres Wachsthum als auf ersterer.

Handelt es sich nun um die Trennung des Bacillus coli communis von den Typhusbacillen, wie es bei Untersuchung von mit Fäkalien verunreinigten Wasserproben durchweg der Fall sein wird, so kann diese Entwickelungshemmung nur störend wirken. Auf Gelatine- und Agarplatten unterscheiden sich, wie weiter oben gesagt wurde, die Reinculturen der Typhusbacillen von denen des Bacillus coli communis vornehmlich dadurch, dass sie ein weniger üppiges Wachsthum zeigen. In den Reinculturen des Bacillus coli communis sind ohnehin schon stets Colonieen enthalten, welche durch verzögerte Entwickelung den Colonieen der Typhusbacillen zum Verwechseln ähnlich sehen. Die besser entwickelten Colonieen sind eben durch ihre Grösse und dunklere Färbung mit Leichtigkeit zu erkennen. Auf der Holz'schen Gelatine wird nun der Bacillus coli communis ebenso in der Entwickelung gehemmt wie der Typhusbacillus. Es finden sich kleine Colonieen desselben auf der Kartoffelsaftgelatine, welche durchaus der für Typhuscolonieen gegebenen Beschreibung gleichen, in viel grösserer Zahl als man sie auf der gewöhnlichen Gelatine antrifft.

Die Holz'sche Gelatine erschwert demnach zweifellos die Trennung der beiden uns beschäftigenden Bacillenarten, und so dürfen wir wohl mit

Uffelmann den Schluss ziehen, dass durch Anwendung der Kartoffelsaftgelatine eine Isolirung der Typhusbacillen aus dem Wasser nicht erleichtert wird.

Durch von uns angestellte Versuche, aus künstlich mit Typhusbacillen inficirtem Wasser mit der Holz'schen Methode letztere wieder zu isoliren, zeigte sich unser Urtheil durchaus bestätigt. Wenn es unter zahlreichen Misserfolgen auch einige Male gelang, Colonieen von Typhusbacillen aus der Platte herauszufischen, so muss dieses doch als ein Zufall angesehen werden, ebenso wie ich es als Zufall betrachte, dass ich ausnahmsweise mit Hülfe der Uffelmann'schen Gelatine, bezw. mittels der anderen noch zu erwähnenden Methoden Colonieen von Typhusbacillen zwischen anderen herausfand.

3. Methode von Parietti.[1]

Durch einen Zusatz von Carbolsäure und Salzsäure in bestimmtem Verhältniss zu neutraler Bouillon, sucht Parietti Typhusbacillen von Typhus-ähnlichen zu trennen. Letztere sollen auf diese Weise von der Entwickelung ausgeschlossen werden, die Typhusbacillen aber gedeihen. Nachdem schon festgestellt worden, dass der Bacillus coli communis einen höheren Zusatz sowohl von Carbolsäure als auch von Salzsäure verträgt, liess sich voraussetzen, dass man durch diese Methode aus einem Gemisch beider wohl den Bacillus coli communis, nicht aber den Typhusbacillus isoliren könne. In der That entwickelte sich bei den diesbezüglichen Nachuntersuchungen der Bacillus coli communis und verursachte eine leichte Trübung der Bouillon noch bei einem Zusatze, welcher in einer mit Typhusbacillen inficirten Bouillon jegliches Wachsthum hemmte.

Die Beschreibung, welche Kamen[2] von den auf diese Weise isolirten vermeintlichen Typhusbacillen giebt, legt in der That den Gedanken nahe, dass eine Verwechselung mit Bacillus coli communis stattgefunden habe. Jedenfalls ist eine solche nicht ausgeschlossen.

Die von Kamen isolirten Bacillen sollen sich durch sehr lebhafte Eigenbewegungen ausgezeichnet haben. Dieselbe beobachtet man aber nicht selten auch beim Bacillus coli communis. Von dem typischen Verhalten der Typhusbacillen sollen sie, nach Angabe des Autors, nur in der Beziehung abgewichen sein, dass sie auf der Kartoffel kein unsichtbares Wachsthum zeigten, sondern in Form eines vom Impfstrich aus sich langsam, mitunter mit zungenförmigen Fortsätzen ausbreitenden gelb-

---

[1] Metodo di ricera del Bacillo del tifo nelle aque potabili. *Rivista d'igiene e sanità publica.* 1890.

[2] *Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde.* Bd. XI. Nr. 2. S. 33.

lichen, später etwas in's Bräunliche spielenden Belages sich entwickelten, wobei nach einigen Tagen eine schmutzig-violette Färbung des ganzen keilförmigen Kartoffelstückes auftrat. Kamen verwandte Rosakartoffeln. Bei Anwendung dieser Kartoffelsorte bekam ich kürzlich auch ein deutlich sichtbares Wachsthum der Typhusbacillen, allerdings war hier der dicke Belag, der sich zeigte, grauweiss. Die violette Färbung der Kartoffel zeigte sich dagegen nicht, während dieselbe beim Wachsthum des Bacillus coli communis, wie Escherich schon angiebt, und wie ich verschiedentlich bei meinen Züchtungen beobachten konnte, recht häufig vorkommt. Am meisten überzeugt mich jedoch die von Kamen beigegebene Photographie davon, dass er irrthümlicher Weise den Bacillus coli communis für Typhusbacillen hielt. Unter den von ihm abgebildeten auf Kartoffeln gewachsenen Bacillen finden sich viele elliptische Formen. Wenn sie zu zweien zusammenhängen, erscheint zwischen ihnen eine deutliche Einkerbung, weil die Bacillen sich nach beiden Enden zu verjüngen. Wie oben erwähnt wurde, finden sich diese Formen in jedem Präparate vom Bacillus coli communis. Bei Typhusbacillen habe ich sie nie gesehen.

Die im Folgenden noch zu besprechenden Methoden beruhen alle darauf, dass man durch einen bestimmten Zusatz von Carbolsäure die Hemmung oder Abtödtung fremder Mikroorganismen ohne Schädigung des Wachsthums der Typhusbacillen soll bewirken können.

Wir haben weiter oben gesehen, dass der Bacillus coli communis, wie gegen alle anderen bislang versuchten schädigenden Einflüsse, so auch gegen Phenol widerstandsfähiger ist als der Typhusbacillus. Seine unter gewöhnlichen Verhältnissen üppiger und schneller wachsenden Colonieen werden durch Phenolzusätze den Typhuscolonieen täuschend ähnlich, bleiben kleiner, heller und zeigen eine feinere Granulation.

4. Methode von Vincent.[1]

Vincent, welcher zu einem Reagensgläschen Peptonbouillon fünf Tropfen einer 5 procent. Phenollösung hinzusetzt, und bei 42° C. die mit dem verdächtigen Wasser inficirten Gläschen aufbewahrt, um fremde Mikroorganismen abzutödten und die Typhusbacillen zur Entwickelung kommen zu lassen, fand selbst, dass sich Bacillus coli communis auf diese Weise nicht von den Typhusbacillen trennen lasse. Damit giebt er zu, dass seine Methode keine wesentliche Erleichterung der zu lösenden Auf-

---

[1] *Comptes rendus hebdomadaires des séances de la société de biologie.* 1890. Nr. 5.

gabe bedeutet, denn, wie oben ausgeführt wurde, ist die Trennung dieser beiden Bacillenarten gerade die Hauptschwierigkeit, welche sich uns bei der Untersuchung von Wasser auf Typhusbacillen bietet.

5. Methode von Chantemesse und Widal.[1]

Auf demselben Princip, wie die eben angeführte Methode, beruht die von Chantemesse und Widal angegebene. Der Carbolzusatz wird hier nur direct zur Gelatine gemacht, welche mit der Wasserprobe inficirt und auf Platten ausgegossen werden soll. Dass Chantemesse und Widal einen Carbolzusatz gewählt haben, bei welchem Typhusbacillen überhaupt nicht zur Entwickelung kommen, hat Holz schon festgestellt. Die von mir angestellten Nachuntersuchungen ergaben im Ganzen dieselben Resultate, wie Holz sie gehabt hat. Nur möchte ich dieselben noch dahin ergänzen, dass eine Beeinträchtigung der Entwickelung der Typhuscolonieen sich zweifellos schon bei einem sehr geringen Phenolzusatz zeigt. Wählt man eine 5 procentige Phenollösung und lässt zu je 10 ^{ccm} neutraler Nährgelatine aus einer Bürette, welche 30 Tropfen auf 1 ^{ccm} giebt, 1, 2, 3 bis zu 10 Tropfen zufliessen, so findet man beim Vergleiche der hiermit angesetzten Typhusplatten eine stufenweise Beeinträchtigung in der Entwickelung der Colonieen, sowohl was die Zahl und Grösse, als auch was die Färbung derselben anbelangt, welch' letztere immer weniger intensiv erscheint.

Je nach Art und Alter der verwandten Typhusreincultur scheinen sich geringe Differenzen zu ergeben, indem die eine Typhuscultur mehr, die andere weniger verträgt. Wie gesagt, stimmen die Resultate aber im Wesentlichen mit den von Holz gefundenen überein.

Ein Phenolzusatz, wie Chantemesse und Kitasato ihn verwandten, wurde auch von unseren Reinculturen nie vertragen. Auf absolute Zahlen kommt es für unsere Frage übrigens auch weniger an. Denn das ganze Princip der Methode scheint uns für den Zweck, den sie verfolgt, nicht anwendbar zu sein. Es genügte für uns, die Thatsache festzustellen, dass der Bacillus coli communis in jedem Falle einen höheren Zusatz von Phenol verträgt als der Typhusbacillus, und dass bei Zusätzen von mehreren Tropfen einer 5 procentigen Phenollösung zu 10 ^{ccm} Gelatine zahlreiche Colonieen des Bacillus coli communis in einem Grade in ihrer Entwickelung gehemmt werden, dass sie durchaus aussehen wie Typhuscolonieen. Die von Chantemesse und Widal angewandte Methode, selbst wenn man einen geringeren Grad von Phenolzusatz wählt, als die

[1] *Gazette des hôpitaux.* 1887. p. 202.

Autoren es thaten, kann also ebenfalls nur eine Erschwerung unserer Aufgabe bedeuten.

Die Verflüssigung der Wasserplatten wird allerdings beträchtlich zurückgehalten. Ein Zusatz von $^1/_{10}$ ccm 5 procentiger Lösung zu 10 ccm Gelatine, also 0·05 % Phenol, bewirkt aber auch schon eine beträchtliche Einschränkung der Verflüssigung der Gelatine seitens fremder Mikroorganismen. Ein solcher Zusatz hat auf das Wachsthum des Bacillus coli communis fast gar keinen Einfluss und lässt ihn fast wie auf der Controlplatte gedeihen.

Wo man bei Untersuchung von Wasserproben auf Typhuskeime viel mit verflüssigenden Mikroorganismen zu kämpfen hat, liesse sich also ein solcher Zusatz wohl empfehlen.

6. Methode von Thoinot.[1]

Auch in Bezug auf das Thoinot'sche Verfahren, welches darin besteht, dass ein bestimmter Phenolzusatz direct zu der zu untersuchenden Wasserprobe gethan wird, habe ich dieselben Resultate gehabt wie Holz. Die Zusätze von Phenol, welche unsere Typhusreinculturen vertrugen, stimmen ziemlich genau mit den von Holz festgestellten überein. Die Verflüssigung der Wasserplatten wird auf diese Weise aber nicht so gut verhindert wie dann, wenn man der Gelatine selbst einen geringen Carbolgehalt giebt. Ich kann auch in der Anwendung der Thoinot'schen Methode nur eine Erschwerung, nicht eine Erleichterung unserer Aufgabe erkennen.

Das Ergebniss der von mir angestellten Nachuntersuchungen ist somit folgendes:

1. Unter den zur Erleichterung der Isolirung von Typhusbacillen aus dem Wasser empfohlener Methoden findet sich keine, welche irgend welchen Nutzen verspricht. Fast alle beeinflussen sie das Wachsthum des am häufigsten angetroffenen Typhus-ähnlich wachsenden Bacillus, dessen Colonieen auf gewöhnlicher Nährgelatine sich in der Mehrzahl durch üppigeres, schnelleres Wachsthum von den Typhuscolonieen unterscheiden, in der Weise, dass er durch gehemmte Entwickelung den Typhuscolonieen noch ähnlicher wird.

Von den bislang verfolgten Wegen, durch Hemmung der Entwickelung fremder Mikroorganismen die Isolirung von Typhusbacillen zu ermöglichen, können wir uns demnach keinen Erfolg versprechen.

---

[1] *Gazette des hôpitaux.* 1887. p. 348.

2. Zur Identificirung der als Typhusbacillen isolirten Colonieen genügt heute nicht mehr die Kartoffelcultur in Verbindung mit der Gelatinecultur und dem morphologischen Verhalten der Bacillen, sondern unerlässlich ist auch die Feststellung, dass die isolirten Bacillen in steriler Milch wachsen, ohne dieselbe zur Gerinnung zu bringen, und dass sie in Bouillon kein Gas entwickeln. Der am leichtesten mit Typhusbacillen zu verwechselnde Mikroorganismus thut letzteres, wie wir gesehen haben, bei Körpertemperatur schon innerhalb weniger Stunden in reichlichem Maasse. U-förmig gebogene, an einem Ende zugeschmolzene Glasröhren lassen sich sehr zweckmässig zur Prüfung auf die Gasbildung verwenden.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Die Desinfection der städtischen Abwässer mit Kalk.

Von

Stabsarzt Prof. **Pfuhl**,

commandirt zum Institut für Infectionskrankheiten.

Eine Reihe von Städten ist wegen Mangels an Rieselfeldern gezwungen, ihre Abwässer vor der Einleitung in die Flüsse zu reinigen. Wie aus den Verhandlungen des Deutschen Vereins für öffentliche Gesundheitspflege zu Frankfurt a./M. im Jahre 1888 hervorgeht, haben die Städte dabei mehr auf die Klärung als auf die Desinfection Werth gelegt. Unter gewissen Umständen jedoch, namentlich bei Typhus- oder Choleragefahr, ist die Desinfection der Abwässer durchaus erforderlich, da die Infectionskeime, die mit den Darmentleerungen in das Canalwasser und so in das Flusswasser hineingelangen, sonst diejenigen Personen inficiren können, die dieses Wasser als Trink- oder Brauchwasser benutzen.

Auch bei der jetzigen Choleraepidemie wird die Ausbreitung dieser Krankheit in manchen Städten auf diese Art der Infection zurückgeführt.

Unter den chemischen Mitteln, die man jetzt zur Klärung benutzt, befindet sich schon ein vortreffliches Desinfectionsmittel, nämlich der Kalk; doch ist es fraglich, ob die Art und Weise, wie dieser jetzt zur Anwendung kommt, auch eine wirkliche Desinfection der Abwässer, d. h. eine Abtödtung der etwa darin enthaltenen Typhus- oder Cholerabacillen gewährleistet.

Um hierüber in's Klare zu kommen, versuchte ich zuerst festzustellen, in welchem Verhältniss Kalk zu den Abwässern hinzugefügt werden muss, um gerade noch Typhus- oder Cholerabacillen zu vernichten.

Bereits in meiner Arbeit: „Ueber die Desinfection der Typhus- und Choleraausleerungen mit Kalk“[1] hatte ich beiläufig erwähnt, dass eine Probe des Berliner Canalwassers, die ich mit Typhusbacillen versetzt hatte, durch den Zusatz von 1 Procent Kalkmilch binnen einer Stunde desinficirt war, wobei 1 Procent Kalkmilch 1·37 ‰ $Ca(OH)_2$ entsprach. Da ich mich damals mit der Desinfection des Canalwassers nicht weiter beschäftigt hatte, so blieb die Frage noch offen, ob das Canalwasser nicht schon durch einen geringeren Kalkzusatz desinficirt werden könnte.

Es blieb mir deshalb noch übrig, meine Untersuchung über die Desinfection des Canalwassers mit Kalk[2] zu vervollständigen. Auch schien es mir angezeigt, meine eigene frühere Angabe mit einer vervollkommneten Methode nachzuprüfen.

Die Verbesserung der Methode bestand namentlich darin, dass ich behufs Feststellung der Wirksamkeit des Kalkes Proben des damit behandelten Canalwassers nicht, wie früher, in Gelatine, sondern in Bouillon brachte und diese so lange bei Brüttemperatur hielt, bis es sich herausstellte, ob die Typhusbacillen noch auskeimten oder bereits durch den Kalk abgetödtet waren. Es hatte sich nämlich bei vergleichenden Versuchen ergeben, dass Typhusbacillen, die in Folge der schädigenden Einwirkung eines entwickelungshemmenden Mittels in der Gelatine bei Zimmertemperatur nicht mehr auskeimten und auch in Agar-Agar bei Brüttemperatur keine Entwickelung mehr zeigten, doch noch in Bouillon bei Brüttemperatur eine Vermehrung erfuhren. Ein bezüglicher Versuch wird weiter unten mitgetheilt werden. Es ist selbstverständlich, dass ich nach solchen Erfahrungen nur das günstigste Nährmittel, die Bouillon, anwandte.

Dies war jedoch nur angängig, wenn das Canalwasser nur eine Art von Mikroorganismen enthielt und nicht ein Gemenge von vielen Arten, wie sie im frischen Canalwasser vorkommen. Ich musste daher das Canalwasser zunächst sterilisiren und dann mit Typhus- oder mit Cholerabacillen inficiren.

Zu meinen Versuchen stand mir nur Berliner Canalwasser zur Verfügung, doch werde ich am Schluss meiner Arbeit zeigen, wie die Kalkdesinfection bei jedem beliebigen Canalwasser mit Erfolg durchgeführt werden kann, wenn sie unter der Controle eines Sachverständigen steht.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. VI. S. 108.

[2] Bei der Desinfection der städtischen Abwässer kann vorläufig mit dem Kalk kein anderes Mittel concurriren, da der Kalk am billigsten und für die landwirthschaftliche Verwerthung des aus dem Canalwasser gefällten Schlammes am wenigsten schädlich ist.

Das Berliner Canalwasser sieht im frischen Zustande dunkelgrau aus und riecht fade und unangenehm, wenn auch nicht direct nach Fäkalien. Es war fast immer schwach alkalisch und bedurfte zur Neutralisation etwa 1 $^0/_{00}$ Normalsäure. Nach der Sterilisation, die der Zeitersparniss wegen stets in einem Autoklav bei einem Druck von fünf Atmosphären und einer Temperatur von 160° vorgenommen wurde, hatte die Alkalescenz meist etwas zugenommen,[1] etwa 1 $^0/_{00}$ Normalsäure entsprechend.

Zu je 50 ^{ccm} sterilisirter Canalflüssigkeit werde stets $^1/_4$ ^{ccm} einer 24 Stunden alten Typhus- oder Cholera-Bouillon-Cultur gesetzt. Die Flüssigkeit enthielt dann, wie ich mich durch die Aussaat in Gelatineplatten überzeugte, mindestens ebenso viele Keime, wie die frische Canalflüssigkeit.

Während ich früher bei der Desinfection von Darmausleerungen den Kalk in Form von Kalkmilch hatte anwenden müssen, durfte ich jetzt beim Canalwasser trockenes Kalkhydratpulver benutzen, da das letztere sich in der Flüssigkeit allmählich auflöst und dabei seine desinficirenden Wirkungen entfaltet.

Selbstverständlich hat die Kalkmilch, z. B. eine 20procentige, vor dem Kalkhydratpulver einen kleinen Vorsprung, weil in ihr bereits ein kleiner Theil des Kalkhydrats gelöst ist. Was ich bei meinen Laboratoriumsversuchen mit Kalkhydratpulver erreiche, wird man also in der Praxis mit der äquivalenten Menge Kalkmilch vielleicht noch einige Minuten früher erzielen.

Das trockene Kalkhydratpulver zog ich deshalb vor, weil es sich bequemer und sicherer dosiren lässt als die Kalkmich. Ich stellte es mir aus gebranntem Marmor her, indem ich etwa 100 ^{grm} mit 60 Procent abgekochten Wassers auf dem Boden eines leicht erwärmten Topfes löschte, wobei ich ein besonders feines, bei der geringsten Bewegung verstäubendes Pulver erhielt.

Nach dem Zusatz des Kalkhydratpulvers liess ich durch leichtes Schütteln des Kölbchens die Flüssigkeit mit dem zu Boden gesunkenen Kalkhydratpulver d a u e r n d in B e w e g u n g e r h a l t e n, weil sich dabei das Kalkhydrat schneller löst und gleichmässiger mit der Flüssigkeit mischt.

N u r b e i d i e s e r V e r s u c h s a n o r d n u n g k a n n m a n e r w a r t e n, d a s s s o v i e l g e l ö s t e s K a l k h y d r a t, a l s z u r U m s e t z u n g m i t d e n o r g a n i s c h e n B e s t a n d t h e i l e n d e s C a n a l w a s s e r s u n d z u r A b t ö d t u n g d e r I n f e c t i o n s e r r e g e r n ö t h i g i s t, a u s d e m a u f d e m B o d e n l a g e r n-

[1] Diese Zunahme der Alkalescenz war erfolgt, weil in Folge der Einwirkung des heissen Dampfes die Glaskölbchen, in denen sich die Canalflüssigkeit befand, geringe Mengen Natriumcarbonat abgegeben hatten.

den Depot von Kalkhydratpulver prompt in die Flüssigkeit übergeht. Dieses leichte Schütteln durfte ich auch deshalb nicht unterlassen, weil in den städtischen Klärvorrichtungen die mit Chemikalien versetzten Abwässer ebenfalls fortwährend in Bewegung sind.

Immer wurden mehrere Kölbchen mit Canalwasser gleichzeitig in Angriff genommen und mit verschiedenen Kalkzusätzen versehen. Um mich zu überzeugen, wie lange es bis zur Abtödtung der Infectionskeime dauerte, entnahm ich in bestimmten Zeitintervallen aus jedem Kölbchen $^1/_2$ ccm des Inhalts behufs Uebertragung in Nährsubstrate. Als solche kamen bei einem Vorversuche Bouillon, Agar-Agar und Gelatine, und zwar je 10 ccm, gleichzeitig zur Anwendung, um zunächst zu entscheiden, welches von diesen Mitteln für das Auskeimen von Typhusbacillen am geeignetsten wäre. Ueber den Ausfall dieses Versuches, wie er sich in den nächsten Tagen darstellt, giebt die folgende Tabelle Aufschluss, worin + die Weiterentwickelung von Keimen, 0 das Fehlen jeder Entwickelung bezeichnet.

Tabelle I (für sterilisirtes Canalwasser).

Kalkhydrat-zusatz	Bouillon bei Körpertemperatur		Agar-Agar bei Körpertemperatur		Gelatine bei Zimmertemperatur	
	Probeentnahme		Probeentnahme		Probeentnahme	
	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden
$^1/_5$ ‰	+	+	+	+	+	+
$^1/_2$ ‰	+	0	0	0	0	0
1 ‰	0	0	0	0	0	0

Aus diesem Vorversuche erhellt, dass Typhusbacillen, deren Entwickelungsfähigkeit durch die einstündige Einwirkung von $^1/_2$ Procent Kalkhydrat in gewissem Grade beeinträchtigt war, in festen Nährböden, nämlich in Gelatine bei Zimmertemperatur und in Agar-Agar bei Brüttemperatur, nicht mehr auskeimten, dagegen in Bouillon bei Körpertemperatur (37·5°) sich noch reichlich vermehrten.

Da mit den Proben, die $^1/_2$ ccm betrugen, gleichzeitig eine kleine Menge gelösten Kalkhydrats in die Bouillon übergeführt wurde, so hatte ich mich vorher davon überzeugt, dass dieser Zusatz nicht entwickelungshemmend wirkt. Denn selbst, wenn ich $^1/_2$ ccm concentrirtes Kalkwasser in 10 ccm Bouillon brachte, wurde eine Entwickelungshemmung der ausgesäten Typhus- oder Cholerabacillen nicht bemerkt. Um das mit übergeführte Kalkhydrat so viel als möglich zu verdünnen, habe ich schliesslich die Proben nicht in 10, sondern in 50 ccm Bouillon gebracht. Doch fielen dabei die Resultate nicht anders aus als vorher.

Schon aus dem Vorversuche ist zu ersehen, dass ein Zusatz von $^1/_5\,^0/_{00}$ Kalkhydrat nicht genügt, um die Typhusbacillen in 1 bis 2 Stunden abzutödten, ebensowenig ein Zusatz von $^1/_2\,^0/_{00}$ in einer Stunde, dass dagegen unter einer zwei Stunden langen Einwirkung von $^1/_2\,^0/_{00}$ Kalkhydrat die Typhusbacillen absterben, desgleichen bei schon einstündiger Einwirkung von $1\,^0/_{00}$. Dieses Ergebniss wurde durch mehrfache Versuche bestätigt.

Weiterhin suchte ich zu ermitteln, ob die Typhusbacillen volle zwei Stunden lang der Einwirkung von $^1/_2\,^0/_{00}$ Kalkhydrat ausgesetzt bleiben mussten, oder ob schon eine kürzere Zeit genügte. Dabei fand ich, dass auch schon $1^1/_2$ Stunden ausreichten.

Hieran schlossen sich Versuche mit Cholera, bei denen sich herausstellte, dass die Cholerabacillen noch rascher durch Kalkhydrat abgetödtet wurden als die Typhusbacillen, da sie nicht erst nach $1^1/_2$ Stunden, sondern schon eine Stunde nach dem Zusatz von $^1/_2\,^0/_{00}$ Kalkhydrat zu Grunde gingen.

Ueber das Verhalten der Typhus- und Cholerabacillen in sterilisirtem Canalwasser gegen Kalkhydrat giebt Tabelle II Auskunft.

Tabelle II (nur für sterilisirtes Canalwasser gültig).

Zusatz von Kalkhydrat	Typhus		Cholera	
	Probeentnahme		Probeentnahme	
	nach 1 Stunde	nach $1^1/_2$ Stunden	nach 1 Stunde	nach $1^1/_2$ Stunden
$^1/_2\,^0/_{00}$	+	0	0	0
$1\,^0/_{00}$	0	0	0	0

Bei den bisherigen Versuchen hatte ich das sterilisirte Canalwasser mit 24stündigen Bouillonculturen von Typhus- oder Cholerabacillen versetzt, so dass alle Bacillen frei in der Flüssigkeit umherschwammen und den Angriffen des Kalkhydrats von allen Seiten ausgesetzt waren. Ich suchte nun diese Verhältnisse ungünstiger zu gestalten, indem ich statt $^1/_4$ ccm Bouilloncultur mehrere Klümpchen Agarcultur zufügte. Doch wurden die Bacillen auch jetzt in derselben Zeit vernichtet wie vorher.

Es fragt sich nun, ob der Zusatz von Kalkhydrat, der zur Abtödtung der Typhus- und Cholerabacillen in sterilisirtem Canalwasser genügt, auch für nicht sterilisirtes Canalwasser ausreicht oder ob der Zusatz erhöht werden muss. Das letztere wäre dann nothwendig, wenn das nicht sterilisirte Canalwasser das hinzugefügte Kalkhydrat stärker zersetzt und da-

durch mehr in seiner Wirksamkeit beeinträchtigt als das sterilisirte. Hierüber gab der folgende Versuch Aufschluss, der nach einigen orientirenden Vorversuchen zur Ausführung kam. Mit frisch geholtem Canalwasser wurden 12 Kölbchen gefüllt, jedes mit 50^{ccm}; sechs davon wurden im Autoklav sterilisirt. Dies nahm gegen $^5/_4$ Stunden in Anspruch. Während dieser Zeit wurden die übrigen sechs Kölbchen im Eisschrank gehalten. Nach Beendigung der Sterilisation und rascher Abkühlung der ersten 6 Kölbchen wurden sämmtliche 12 Kölbchen mit je einer Oese einer Agarcultur von Typhusbacillen beschickt. Dann erhielten von den ersten 6 Kölbchen vier einen Zusatz von $^1/_2$ ‰, zwei einen solchen von 1 ‰ Kalkhydrat, während die nicht sterilisirten Kölbchen je $^1/_2$ ‰ mehr bekamen, nämlich vier je 1 ‰ und zwei je $1^1/_2$ ‰. Nach 1, bezw. $1^1/_2$ stündigem Umschütteln, also nach solchen Zeiträumen, wo die Typhus- bezw. Cholerabacillen in sterilisirtem Canalwasser bereits abgestorben sind, wurden die Kölbchen mit einigen Tropfen einer Phenolphtaleinlösung versetzt und rasch mit Normaloxalsäurelösung titrirt. Die Oxalsäure wurde deshalb zum Titriren gewählt, weil sie den kohlensauren Kalk, der sich bei der Einwirkung des gelösten Kalkhydrats auf das Canalwasser gebildet hat, nicht angreift, sondern nur das gerade vorhandene gelöste Kalkhydrat anzeigt.

Wie gross der Alkalescenzgrad in dem sterilisirten Canalwasser zu der Zeit ist, wo die Typhus- bezw. Cholerabacillen bereits abgetödtet sind, lässt sich aus Tabelle III sub Rubrik *a* ersehen. Ferner giebt Rubrik *b* an, wie viel Kalkhydrat man zum frischen Canalwasser mehr hinzusetzen muss, wenn man die gleiche Alkalescenz erreichen will wie beim sterilisirten.

Tabelle III.

a) Sterilisirtes Canalwasser.

Zusatz von Kalkhydrat in ‰	$^1/_2$	$^1/_2$	$^1/_2$	$^1/_2$	1	1
Zeitraum bis zum Titriren in Stunden . . .	1	1	$1^1/_2$	$1^1/_2$	1	1
Wie viel ccm Normaloxalsäure verbraucht? .	0·6	0·7	0·6	0·6	1·05	1·05

b) Nicht sterilisirtes Canalwasser.

Zusatz von Kalkhydrat in ‰	1	1	1	1	$1^1/_2$	$1^1/_2$
Zeitraum bis zum Titriren in Stunden . . .	1	1	$1^1/_2$	$1^1/_2$	1	1
Wie viel ccm Normaloxalsäure verbraucht? .	0·65	0·7	0·65	0·7	1·15	1·2

Darnach erfordert das frische, nicht sterilisirte Canalwasser $^1/_2$ ‰ mehr Kalk als das sterilisirte, wenn nach 1 bezw. $1^1/_2$ Stunden der gleiche Alkalescenzgrad erreicht werden soll.

Aus Tabelle II und III lässt sich nun sehr einfach zusammenstellen, wie viel Kalkhydrat man zu frischem Canalwasser hinzusetzen und wie lange man dieses einwirken lassen muss, um die darin enthaltenen Typhus- oder Cholerabacillen abzutödten. Dieses Endergebniss liefert Tabelle IV.

Tabelle IV (für frisches Canalwasser gültig).

Zusatz von Kalkhydrat	Typhus		Cholera	
	nach 1 Stunde	nach $1^1/_2$ Stunden	nach 1 Stunde	nach $1^1/_2$ Stunden
1 ‰	+	0	0	0
$1^1/_2$ ‰	0	0	0	0

Hiernach ist mindestens ein Zusatz von 1 ‰ Kalkhydrat nothwendig, wenn man frisches Canalwasser in 1 oder $1^1/_2$ Stunden von Cholera- bezw. Typhuskeimen. befreien will. Dabei ist es noch ein unbedingtes Erforderniss, dass das Canalwasser mit dem zugesetzten Kalk fortwährend in Bewegung ist. Denn bei Versuchen, die ich über die desinficirende Wirkung des Kalkhydrats in nicht bewegtem Canalwasser anstellte, konnte ich bis zu 3 ‰ zusetzen, ohne dass Typhusbacillen in zwei Stunden abstarben.

Soweit mir die Klärvorrichtungen der verschiedenen Städte bekannt sind, erfüllt keine von diesen die Forderung, dass die in das Canalwasser etwa hineingelangten Typhus- oder Cholerabacillen sämmtlich abgetödtet werden. Fast überall ist der Kalkzusatz zu klein. Auch wird die Wirkung des Kalks an manchen Orten durch die Beimischung von anderen Fällungsmitteln erheblich beeinträchtigt. So wird z. B. bei Gegenwart der so beliebten schwefelsauren Thonerde ein grosser Theil des Kalkes sofort in unwirksamen Gyps verwandelt. Es ist deshalb nothwendig, dass der Kalk erst allein einwirkt. Die von mir angegebenen Zusatzmengen sind übrigens auch ausreichend, um das Canalwasser vollständig zu klären.

Soweit ich mir bis jetzt von solchen Desinfectionsanlagen, die den jetzigen hygienischen Anforderungen wirklich entsprechen, ein Bild machen kann, dürfte die Ausführung nicht complicirter sein, als bei manchen bereits bestehenden Anlagen.

Da man in der Praxis nicht reines Kalkhydrat verwenden kann, so ist es nothwendig, dass der gerade zur Verfügung stehende Kalk von einem Chemiker nach Bedarf, namentlich nach jedem Eintreffen einer neuen Lieferung, auf seinen Gehalt an reinem Kalk untersucht wird, um darnach diejenigen Zusatzmengen zu bestimmen, die 1 bezw. $1^1/_2$ ‰ Kalkhydrat entsprechen.

Ferner hat der Chemiker von Zeit zu Zeit durch Titriren mit Normaloxalsäure den Alkalescenzgrad des Canalwassers zu dem Zeitpunkte zu bestimmen, wenn es nach 1 bezw. $1^1/_2$ stündiger Einwirkung des Kalkes die Desinfectionsanlage verlässt. Entspricht der Grad der Alkalescenz dem in Tabelle III angegebenen, so ist die erforderliche Desinfection erreicht. Ist dagegen die Alkalescenz geringer, so ist entweder der technische Betrieb nicht in Ordnung, oder der Kalkzusatz zu klein. Dadurch kann auch der Chemiker bei den verschiedenen Abwässern ermitteln, welchen Kalkzusatz jedes erfordert.

[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ein Fall von Allgemein-Infection mit Streptokokken in Folge von Hauterysipel.

Von

Stabsarzt Prof. **Pfuhl**,
commandirt zum Institut für Infectionskrankheiten.

Bei der Untersuchung der erysipelatös erkrankten Haut stellte Koch fest, dass sowohl bei Lebenden als auch bei Verstorbenen am Rande des Erysipels in den Lymphgefässen und in den benachbarten Bindegewebsspalten Streptokokken vorhanden waren, dagegen nicht in den Blutgefässen und den vom Erysipelrande entfernten Lymphgefässen. Fehleisen bestätigte diese Angaben auf Grund seiner eigenen Untersuchungen. Darnach ist es kein Zweifel, dass beim Erysipelas in der Regel eine Allgemein-Infection des Organismus mit Streptokokken nicht vorkommt.

Jedoch sind hin und wieder Erysipelfälle beobachtet worden, wo sich die Erysipelkokken nicht nur in dem Lymphsystem der Haut, sondern auch im Blut und in einigen inneren Organen vorfanden. Die ersten Mittheilungen darüber wurden wenig beachtet, bis Denucé[1] durch seine umfassenden Studien über die Verbreitung der Erysipelkokken im Körper zu der Behauptung kam, dass die Erysipelstreptokokken sich nicht bloss durch die Lymphbahnen, sondern auch durch den Blutstrom verbreiten, und dass die secundären Veränderungen in den inneren Organen von denselben Bakterien verursacht sind.

Welches sind nun die Bakterienbefunde, die einen solchen Schluss rechtfertigen?

---

[1] Maurice Denucé, *Etude sur la pathogénie et l'anatomie pathologique de l'érysipèle.* Paris 1885.

Wenn wir mit der Haut beginnen, so finden sich die Streptokokken hier in den Lymphgefässen und Bindegewebsspalten, wie es Koch, Fehleisen und Andere beschrieben haben. In den Blutgefässen der Haut hat sie Lukomsky[1] gesehen, und bei phlegmonösem Erysipel auch Billroth und Ehrlich,[2] sowie Tillmanns. Denucé hat sie in den Hautgefässen anscheinend nicht beobachtet.

Auch bei der Untersuchung geschwollener Lymphdrüsen, die zu dem vom Erysipel ergriffenen Hautbezirk gehörten, hat er Erysipelkokken nicht bemerkt.

In den Lungen dagegen sind sie von ihm dreimal gesehen worden. Bei zwei Fällen lagen sie in den Alveolen, und zwar neben der Alveolarwand, sowie in dem angrenzenden Gewebe, woraus Denucé den Schluss zieht, dass die Infectionserreger hier auf dem Wege der Respirationsschleimhaut in die Lungen gedrungen seien. Im dritten Falle fand er einige kleine Gefässe, die stark erweitert waren, theils mit Mikrokokken gefüllt, theils mit Blutkörperchen vollgestopft, zwischen denen einzelne Bakterien und gegen den Rand hin auch kleine Bakterienhaufen vorkamen. Um die Gefässe zeigte sich eine bemerkenswerthe Infiltration mit Wanderzellen und stellenweise mit Kokken, die an Zahl abnahmen, je mehr sie sich vom Gefäss entfernten. Denucé führt diesen Fall als Beispiel dafür an, wie die Kokken auf der Blutbahn in die Lungen gelangen und hier Fuss fassen. Schon früher hat Lukomsky[3] bei zwei Fällen von Erysipel mit nachfolgender Pneumonie Embolieen der Lungencapillaren beschrieben, die mit Kokken durchsetzt waren.

In den Nieren hat Denucé die Kettenkokken in drei Fällen gefunden. Er sah sie hauptsächlich in den kleinsten Arterien und Capillaren, jedoch auch in einigen kleinen Venen. Nur selten konnte er sie in den Glomerulis nachweisen. Bisweilen traf er sie auch zwischen den Tuben an, und zwar zugleich mit Wanderzellen, deren Protoplasma sie einzunehmen schienen. Auch in den geraden Harncanälchen konnte er einige Diplo- und Streptokokken bemerken,

Nach Ansicht von Denucé sind diese Veränderungen entstanden. als die durch das Blut herbeigeschwemmten Bakterien durch die Nieren ausgeschieden wurden. Die ausgeschiedenen Kokken hat er, wie er angiebt, im eiweisshaltigen Harn von Erysipelatösen nachgewiesen.

In der Leber haben Billroth, Ehrlich, Lukomsky und Recklinghausen, sowie Tillmanns Kokken in den Blutgefässen gefunden.

---

[1] Virchow's *Archiv*. 1871. S. 418.
[2] *Archiv für klinische Chirurgie*. Bd. XX. S. 403.
[3] A. a. O.

Denucé hat sie nie in den Lebergefässen finden können, jedoch in einem Fall von Leberangiom in den Gefässausbuchtungen des letzteren.

In der Milz hat Denucé die Bakterien weder in Ausstrichpräparaten noch in Schnitten finden können.

Bei der Untersuchung des Gehirns hat bis jetzt nur Schüle Mikrokokken gefunden, und zwar nicht nur in den Blutgefässen und in der Neuroglia, sondern angeblich auch in den Ganglienzellen.

Zu erwähnen ist noch, dass Denucé in zwei Fällen von pericarditischem Erguss nach Erysipel Kettenkokken fand und bei einem dieser Fälle gleichzeitig in einem Pleuraerguss. Ferner hat Schüller in Gelenkexsudaten, die bei Rosekranken aufgetreten waren, zweimal die charakteristischen Kokken nachweisen können.

Wie aus dem Vorstehenden erhellt, haben sich bereits viele Forscher bemüht, die Erysipelkokken im Blut und in den inneren Organen von Personen nachzuweisen, die in Folge eines Hauterysipels gestorben waren. Wenn man jedoch die untersuchten Fälle genauer verfolgt, so kommt man zu dem wenig befriedigenden Ergebniss, dass bei den einzelnen Fällen die Bakterien im Innern des Körpers meist nur in einem einzigen Organ, seltener an zwei oder drei Stellen nachgewiesen werden konnten.

Dagegen existirt meines Wissens noch keine Veröffentlichung darüber, dass bei einem Falle in sämmtlichen inneren Organen die Erysipelkokken gefunden worden sind. Da erst durch eine solche Beobachtung das Vorkommen einer Allgemein-Infection mit Streptokokken in Folge von Hauterysipel bewiesen wird, so erscheint es mir zweckmässig, einen derartigen Fall mitzutheilen.

Ein Kind, dessen Mutter am siebenten Tage nach der Geburt an Schrunden der Brustwarzen und mässigem Fieber erkrankt war, bekam zwei Tage darauf ein Gesichtserysipel.

Die erste Röthe wurde an der rechten Nasolabialfalte bemerkt. Von hier aus breitete sich das Erysipel über die Nase, sowie über die rechte Backe und das rechte Ohr aus. Nun wurde das Kind, das sich bis dahin auf der Gebärstation der Charité befunden hatte, nach der Krankenabtheilung des Instituts für Infectionskrankheiten verlegt. Während das Gesicht abblasste, schritt der Process weiter über die behaarte Kopfhaut und über den Nacken nach dem Rücken zu. Als das Erysipel auf die Lendengegend übergegriffen hatte, und noch Durchfall und Erbrechen hinzugetreten war, starb das Kind. Dies geschah am sechsten Krankheitstage, nachdem das Kind 16 Tage alt geworden war. Es hatte während des Fortschreitens des Erysipels stark gefiebert und am Tage vor dem Tode eine Temperatur von 40·8° erreicht. Die Obduction erfolgte $17^1/_2$ Stunden nach dem Tode. Da die Leiche bis dahin in einem

kühlen Raume aufbewahrt worden war, so hatte sich Fäulniss noch nicht eingestellt. Das Hauterysipel selbst, das noch unmittelbar vor dem Tode am Rücken und in der Lendengegend gesehen war, lässt sich bei der Obduction nicht mehr abgrenzen, da die abhängigen Theile des auf dem Rücken liegenden Leichnams von bläulich-rothen Todtenflecken eingenommen werden. In dem Herzbeutel finden sich etwa 30 ccm einer hellgelblichen, fast klaren Flüssigkeit. Die Oberfläche des Herzbeutels ist dabei glatt und glänzend.

Herzfleisch blassgelblichgrau.

An den Herzklappen keine Auflagerungen. Das im Herzen vorgefundene Blut ist dickflüssig und enthält reichlich locker geronnene Cruormassen.

In den Brustfellsäcken keine Flüssigkeit. Die Hals- und Rachenorgane werden im Zusammenhang mit den Lungen herausgenommen. Zunge, weicher Gaumen und Mandeln zeigen eine blasse, nicht geschwollene Schleimhaut. Die Kehlkopfschleimhaut ist blass, desgleichen die oberen Theile der Luftröhrenschleimhaut. Im unteren Theil zeigt die Luftröhre eine dunkelgraurothe Schleimhaut. Sie ist hier gefüllt mit einer blassröthlichen schaumigen Flüssigkeit, die sich auch in den Luftröhrenverzweigungen findet. Unter dem Lungenfell sieht man am linken unteren Lungenlappen blaurothe Flecke, die beim Einschneiden frei in das Gewebe ergossenes Blut erkennen lassen. Das Lungengewebe fühlt sich lufthaltig an und lässt auf die Schnittfläche blassröthliche schaumige Flüssigkeit austreten. Nur der linke Unterlappen weist mehrere infiltrirte Stellen von Erbsen- bis Kirschgrösse auf. An den Bauchorganen wird nichts Krankhaftes gefunden, nur zeigt der Darm eine etwas geröthete Schleimhaut. Auch erscheinen die Mesenterialdrüsen etwas geschwollen, so dass einzelne fast Linsengrösse erreichen.

Der Schädel wurde nicht eröffnet.

Zur bakteriologischen Untersuchung war gleich zu Beginn der Obduction Blut aus der Vena jugularis ext. dextr. mit einem sterilisirten Reagensgläschen aufgefangen worden, nachdem die Haut am Halse zurückpräparirt und die Vene durchschnitten war. Das Blut musste durch Druck auf die Herzgegend ausgepresst werden, da es von selbst nicht aus der Vene heraustrat. Es enthielt reichlich locker geronnene Cruormassen.

Mit einem zweiten Reagensgläschen wurde etwas von der Pericardialflüssigkeit unmittelbar nach der Eröffnung des Herzbeutels entnommen. Ferner wurden Stückchen des Herzfleisches, der Lungen, der Leber, der Milz und der Nieren, sowie ein Packet geschwollener Mesenterialdrüsen zur bakteriologischen Untersuchung zurückgelegt.

Aus der Haut wurden Stückchen an der Stelle der Lendengegend herausgeschnitten, wo der Rand des Erysipels kurz vor dem Tode gesehen worden war.

Der Gang der Untersuchung war folgender:

Vom Blut und von der Pericardialflüssigkeit wurden mikroskopische Präparate angefertigt, sowie Ausstrich-Culturen auf schräg erstarrtem Glycerin-Agar angelegt. Die Organstückchen wurden mehrmals in sterilisirtem Wasser abgespült und dann mit sterilisirten Instrumenten durchschnitten. Von den Schnittflächen wurden lockere Gewebstheilchen zugleich mit dem Gewebssaft abgekratzt und zur Anfertigung von mikroskopischen Präparaten, sowie zur Anlegung von Ausstrich-Culturen auf schräg erstarrtem Glycerin-Agar verwandt. Die Ueberreste der Gewebsstückchen wurden gehärtet, um davon Schnittpräparate anzufertigen. Von jedem Organ wurden einige Schnitte einfach mit Methylenblau, andere doppelt nach Gram gefärbt. So konnte ich gleich nach der Obduction feststellen, dass die mikroskopischen Präparate, die ich durch Ausstreichen von Blut und Pericardialflüssigkeit, sowie aus dem Gewebssaft von Haut, Herz, Lungen, Milz, Nieren, Leber und Mesenterialdrüsen erhielt, zahlreiche Erysipelkokken in Form von Diplokokken, seltener in Form von kurzen Ketten aufwiesen, und zwar nur diese Bakterien allein.

Ferner liess sich am nächsten Tage an den Ausstrich-Culturen auf Glycerin-Agar erkennen, dass die genannten Leichentheile sämmtlich Reinculturen von Streptokokken geliefert hatten. Hiermit war bereits zweifach bewiesen, dass in den acht verschiedenen aus der Leiche entnommenen Proben Streptokokken, und zwar nur diese allein vorhanden waren.

Es blieb jetzt nur noch durch das weitere Studium der mikroskopischen Präparate, namentlich der Organschnitte festzustellen, wie die Streptokokken im Gewebe gelagert waren. Hierbei ergab sich Folgendes:

Im Blut lagen die Kokken frei zwischen den rothen und weissen Blutkörperchen, meist zu zweien an einander gelagert, manchmal aber auch kurze Ketten bildend. Nur selten fanden sich längere Ketten von 10 bis 12 Kokken oder kleine Haufen dieser Gebilde.

Die Pericardialflüssigkeit zeigte die Kokken in Form von Diplokokken und Streptokokken, letztere mit 4 bis 8 Gliedern, sowohl frei in der Flüssigkeit, als auch an den spärlich vorhandenen Leukocyten, sowie an abgelösten Epithelien haftend.

Bei der mikroskopischen Untersuchung von Hautschnitten sieht man die Kokken, wie es Koch und Fehleisen beschrieben haben, in den Lymphgefässen und in den Lymphspalten des Bindegewebes. Von den letzteren aus dringen sie an vielen Stellen zwischen die Fettzellen

des Unterhautgewebes. Ausserdem aber finden sie sich ziemlich zahlreich in den Blutgefässen. In den kleineren Gefässen und in den Capillaren zeigen sich an manchen Stellen Pfröpfe, die nur aus Kokken bestehen. Häufiger jedoch kommen die Kokken mehr zerstreut in den Gefässen in Form von Diplo- oder Streptokokken oder als einzelne Kokken vor, indem sie entweder frei zwischen den rothen Blutkörperchen liegen oder die Gefässwandung streckenweise auskleiden oder die weissen Blutkörperchen ganz oder theilweise bedecken. Manchmal bilden sie auch kleine Anhäufungen zwischen den rothen Blutkörperchen oder um die Leukocyten herum. Die Kokken bilden jedoch nicht einen continuirlichen Zug in den Blutbahnen, wie etwa die rothen Blutkörperchen, sondern sie fehlen oft streckenweise, da man häufig Quer- und Längsschnitte von Blutgefässen antrifft, in denen keine Streptokokken vorhanden sind. Was ich hier von der Vertheilung der Streptokokken in den Blutgefässen der Haut gesagt habe, gilt übrigens auch für ihre Lagerung in den Blutgefässen der inneren Organe.

Nicht unerwähnt möchte ich lassen, dass sich in der Haut wie in den übrigen Organen des Kindes ziemlich häufig Ehrlich'sche Mastzellen finden, die von einem Ungeübten für Mikrokokkenhaufen angesehen werden könnten. Mehrere von ihnen sind so im Unterhautfettgewebe vertheilt, dass man sie fälschlich für das mit Mikrokokken durchsetzte Protoplasma der Fettzellen halten könnte.

In den Lungen sind die Blutgefässe stellenweise ziemlich stark erweitert und enthalten die Streptokokken in ähnlicher Vertheilung wie die Hautgefässe. Die Bakterien finden sich jedoch nicht nur in den Blutgefässen, sondern auch in den Alveolen, an deren Wänden sie lagern. und in dem schleimigen mit Leukocyten vermischten Inhalt der Alveolen und der Bronchien, sowie spärlich auch im Lungengewebe selbst.

Schnittpräparate aus den infiltrirten Stellen der Unterlappen lassen bei schwacher Vergrösserung die Abgrenzung der Alveolen nicht mehr erkennen. Bei stärkerer Vergrösserung erkennt man, dass das Lungengewebe und die Alveolen mit Rundzellen und an manchen mehr peripheren Stellen auch mit rothen Blutkörperchen angefüllt sind. Dazwischen liegen hier und da Mikrokokken in Häufchen oder regellos zerstreut. Doch habe ich nicht den Eindruck gewonnen, als ob in den mit Blut oder mit Rundzellen infiltrirten Partieen eine Vermehrung der Kokken stattgefunden hätte.

Dieses mikroskopische Bild war dem sehr ähnlich, das ich gelegentlich bei der Untersuchung von spontanen Streptokokken-Pneumonieen bei Meerschweinchen gesehen hatte. Auch hier fand ich in den peripheren Abschnitten der Lungen Blutextravasate, während die centralen und mehr

nach der Lungenwurzel hin gelegenen Theile mit Rundzellen durchsetzt waren. Ja man konnte hier an der Farbe der Blutextravasate erkennen, wie die Pneumonie beim Meerschweinchen fortgeschritten war; denn die letzten Blutextravasate sahen noch schwarzroth aus, während die älteren mehr nach den Lungenspitzen zu gelegenen Extravasate bereits braunroth, ja sogar graubraun geworden waren.

Gerade in den älteren Extravasen fand sich eine ganz enorme Vermehrung der Streptokokken. Eine solche war jedoch, wie schon erwähnt, in den mit Blut frisch infiltrirten Stellen der Kinderlunge nicht zu finden. Die Mikrokokken hatten sich also nach dem Ableben des Kindes nicht in bemerkenswerther Weise vermehrt, obwohl sie im besten Nährsubstrat steckten. Wahrscheinlich war die kühle Temperatur des Raumes, in dem die Leiche aufbewahrt wurde, der weiteren Vermehrung der Streptokokken nicht günstig. Auch die übrigen Mikrokokkenbefunde dürften im Grossen und Ganzen dem Zustand entsprechen, der beim Ableben des Kindes geherrscht hat.

Ganz besonders interessant war mir, dass die durch Streptokokken veranlassten Entzündungsherde in der Kinderlunge ebenso mit Blutextravasaten complicirt waren, wie die spontanen Streptokokken-Pneumonieen bei Meerschweinchen.

Wenden wir uns nun zu der Betrachtung der übrigen Organe, so ist bei der Milz zu bemerken, dass die Streptokokken sowohl in den Blutbahnen, als auch seltener in dem Gewebe, und zwar in kleinen Anhäufungen oder mehr zerstreut, vorkommen.

Für das Herz, die Leber und die Nieren gilt dasselbe. Bei den letzteren fällt besonders in's Auge, dass in manchen Glomerulis ein oder zwei Gefässschlingen mit Mikrokokken strotzend gefüllt sind.

In den geschwollenen Mesenterialdrüsen sieht man die Streptokokken sowohl in den Blutgefässen, als auch sehr deutlich in den Lymphräumen. Auch konnte ich beobachten, wie sich ein mit Streptokokken ausgekleidetes Vas afferens aus dem umgebenden Bindegewebe in die Drüsenkapsel hineinzog.

Aus dem mitgetheilten Befunde dürfte hervorgehen, dass in diesem Fall in Folge einer Hautrose eine Allgemeininfection mit Streptokokken eingetreten war. Dieser Fall ist dafür mehr beweisend, als die bisherigen Zusammenstellungen von Mikrokokkenbefunden, die immer nur ein oder mehrere Organe aus einer Leiche, niemals sämmtliche Organe eines Leichnams betreffen.

Dass das Hauterysipel eine Allgemeininfection zur Folge haben kann, ist hiernach nicht zweifelhaft. Doch darf man nicht so weit gehen, zu behaupten, dass das Hauterysipel dies immer thut. Ich habe vielmehr

aus weiteren Untersuchungen den Eindruck gewonnen, als ob es beim Hauterysipel gewöhnlich nicht zum Eindringen der Streptokokken in das Blut und in die inneren Organe kommt. Selbst in Fällen, wo das Erysipel zum Tode führte, kann die Untersuchung des Blutes und der inneren Organe auf Streptokokken fruchtlos sein. So hatte ich in der letzten Zeit Gelegenheit, die Organe eines Potators zu untersuchen, der an Gesichtserysipel gelitten hatte und zu der Zeit, wo das Erysipel über die Kopfhaut bis zum Nacken geschritten war, an Herzlähmung gestorben war. Hier fanden sich die Erysipelkokken weder im Blut, noch in den inneren Organen. Nur in einem kleinen, kaum linsengrossen submucösen Abscess der Trachea wurden sehr zahlreiche Streptokokken beobachtet.

Die Aetiologie des infectiösen fieberhaften Icterus (Weil'sche Krankheit).

Ein Beitrag zur Kenntniss septischer Erkrankungen und der Pathogenität der Proteus-Arten.

Von

Stabsarzt Dr. H. Jaeger,
Privatdocenten für Hygiene an der Technischen Hochschule in Stuttgart.

(Hierzu Taf. I—VII.)

Ueber die von Weil 1886[1] erstmals beschriebene und seither meist nach ihm benannte „Weil'sche Krankheit" ist schon ziemlich viel geschrieben, namentlich hat eine reiche Kasuistik klinischer Beobachtungen viel Material zur Lösung der schon von Weil aufgeworfenen, aber auch von ihm noch offen gelassenen Frage beigebracht, ob die mit Betheiligung der Nieren, der Milz und des Centralnervensystems unter schwerem Icterus und hohem Fieber einhergehende Infectionskrankheit eine neue bisher unbekannte Erscheinung sei.

Ein infectiöser fieberhafter Icterus ist an sich nichts Neues: man beobachtet einen solchen bei Recurrens (dem biliösen Typhoid Griesinger's), beim Gelbfieber, bei der acuten gelben Leberatrophie; endlich muss auch der Icterus, welcher als Complication des Abdominaltyphus und der Pyämie vorkommt, in diese Gruppe des Infections-Icterus gerechnet werden. — Ob auch der katarrhalische Icterus in letzter Linie als ein infectiöser Process anzusehen sei, mag hier zunächst ausser Betrachtung bleiben. — Weil hat Anstand genommen, seine Fälle ohne Weiteres unter eine der obigen Kategorieen unterzubringen, und wenn er

[1] Weil, Ueber eine eigenthümliche, mit Milztumor und Nephritis einhergehende acute Infectionskrankheit. *Deutsches Archiv für klinische Medicin.* Bd. XXXIX.

auch zu dem Resultate gelangt, dass das von ihm geschilderte Krankheitsbild am ehesten in den Rahmen eines Abdominaltyphus mit Icterus und Nephritis passe, so lässt er doch daneben die Auffassung gelten, es möchte sich in den fraglichen Fällen um einen „Morbus sui generis" handeln.

Im Verlauf der letzten Jahre sah man die Ansichten der meisten klinischen Beobachter sich immer mehr dahin einigen, dass der fieberhafte Infections-Icterus eine specifische Krankheit sei, dass derselbe wenigstens mit Abdominaltyphus und Recurrens nichts gemein habe. Eine gewisse Uebereinstimmung des Symptomencomplexes mit demjenigen der acuten gelben Leberatrophie und des Gelbfiebers musste indessen, wie schon von Weil, so auch von manchen späteren Beobachtern zugegeben werden, und wenn Weil selbst gegen die Uebereinstimmung mit Gelbfieber das sporadische Auftreten der von ihm beobachteten Fälle anführt, so wurden späterhin in Deutschland und Frankreich auch kleinere Epidemieen beobachtet, welche unbedingt und ausschliesslich zu dem von Weil beschriebenen Symptomencomplex gehörten, sich aber weder als Abdominaltyphus mit Icterus, noch als Recurrens deuten lassen wollten.[1]

So ist es der klinischen Beobachtung noch nicht gelungen, die Frage zu entscheiden, ob der von Weil erstmals beschriebene Symptomencomplex einer bis dahin unbekannten — bezw. unbeachtet gebliebenen — Krankheit angehört, oder ob es sich etwa um Fälle der acuten Leberatrophie oder des Gelbfiebers handle.

Auch die pathologisch-anatomischen Befunde haben bis jetzt eine

---

[1] Einen interessanten Beitrag zu den Beobachtungen solch epidemischen Auftretens der in Rede stehenden Krankheit liefern folgende nach Abschluss vorliegender Arbeit mir durch den Leibarzt Sr. Majestät des Königs von Württemberg, Herrn Oberstabsarzt I. Cl, à la suite, Ober-Medicinalrath Dr. von Fetzer, aus seinem damaligen garnisonärztlichen Bericht für Sommer 1882 gütigst gemachten Mittheilungen. Vom 23. bis 27. August 1882 erkrankten vom Ulanen-Regiment Nr. 19 drei Mann, am 15. September ein vierter, sämmtliche mit sehr hohem Fieber, welches rasch zur Norm oder darunter abfiel, um dann wieder von Neuem mässiger anzusteigen, ferner mit Erbrechen und Diarrhöe, hochgradigem Ikterus, Petechien, Bronchohämorrhagieen und Albuminurie. Den Erkrankungen war in den Monaten Februar bis Juni (30.) desselben Jahres eine Epidemie von katarrhalischem Ikterus vorausgegangen; auch waren während des Sommers mehrere Fälle von Abdominaltyphus vorgekommen. In sämmtlichen Zimmern, in welchen die vier von der schweren Erkrankung im Herbst Betroffenen gelegen hatten, waren im Frühjahr Gelbsuchterkrankungen vorgekommen. Einer der im August Erkrankten war schon im April an katarrhalischer Gelbsucht krank gelegen. Der garnisonärztliche Bericht schliesst in eingehender kritischer Besprechung des eigenartig neuen Krankheitsbildes katarrhalischen Ikterus, biliöse Pneumonie, Phosphorvergiftung und Typhus aus und gelangt so zu der Diagnose: biliöses Typhoid (Griesinger).

Aufklärung über die Natur der in Rede stehenden Infectionskrankheit noch nicht bringen können, weil zu Obductionen noch selten Gelegenheit war.

Die Frage, ob das in Rede stehende Krankheitsbild Anspruch machen kann, als eine gesonderte, wohl charakterisirte, specifische Infectionskrankheit anerkannt zu werden, kann nur durch die Erforschung der Aetiologie entschieden werden, und die Untersuchung in dieser Richtung wird naturgemäss eine bakteriologische sein, aber auch einer solchen hat sich bisher die mangelnde Gelegenheit zu Sectionen hindernd in den Weg gestellt.

In meiner bisherigen Garnison Ulm, woselbst die „Weil'sche Krankheit" schon seit einer Reihe von Jahren ziemlich häufig beobachtet wird,[1] bin ich in die Lage gekommen, zur Ausfüllung dieser Lücke beizutragen, und mich mit der Erforschung der Aetiologie dieser Krankheit zu beschäftigen.[2]

Als Material zu meinen Untersuchungen dienten die Organe von zwei der Krankheit erlegenen Patienten, ausserdem wurden in sechs Fällen das Blut und der Harn mikroskopisch und bakteriologisch untersucht.

Der erste Fall, von welchem meine ganzen Untersuchungen ihren Ausgang nahmen, ist der inzwischen von Hüeber[3] schon mitgetheilte Fall. Soweit als es zum Verständniss des Nachfolgenden erforderlich ist, bin ich genöthigt, das Wesentlichste über Krankheitsverlauf und Obductionsbestand hier ganz kurz zu wiederholen.

Fall I.

Sergeant M., Pionierbataillon Nr. 13, erkrankte ganz plötzlich auf Wache am Wasserübungsplatz dicht an der Donau mit Kopfschmerzen, heftigem Erbrechen und profuser Diarrhoe, Temperatur 40·0°. In den folgenden Tagen bei niedriger Temperatur grosse Prostration, Erbrechen, Diarrhoe, am vierten Tage Icterus, welcher in den folgenden Tagen sehr zunahm und ein grünliches Colorit annahm, Schwindelgefühl, Lichtscheu. Am achten Tage Blasenblutung; im Harn viel Eiweiss, rothe Blutkörperchen und Tyrosinkrystalle. Am neunten Tage zeitweise Delirien und Zuckungen der Gliedmassen bei 36·0° Körpertemperatur. Abends 7 Uhr unter krampfhaften Zuckungen plötzlicher Tod.

---

[1] Hüeber, Die neue Infectionskrankheit Weil's in der Armee. *Deutsche militär-ärztliche Zeitschrift.* 1888.

[2] Einen Theil der diese Untersuchungen betreffenden Präparate habe ich beim internat. med. Congress in Berlin 1890 in der hygien. Section demonstrirt.

[3] Hüeber, Weitere Beiträge zu Weil's fieberhafter Gelbsucht. *Deutsche militärärztliche Zeitschrift.* 1890.

Obduction 14 Stunden p. m. Intensiv gelb-grünliche Verfärbung der Körperoberfläche; an den Lippen und Nasenöffnung Borken: Herpes. In den Bindehäuten beiderseits Blutergüsse. Grosses Netz mit mehreren 10-Pfennigstück-grossen Hämorrhagieen durchsetzt. Milz 14:9 ^{cm} gross, Follikel bedeutend geschwollen. Beide Nieren stark vergrössert, auf der Oberfläche zahlreiche grössere und kleinere Blutaustritte zeigend. Die Rindensubstanz reichlich 1 ^{cm} breit stark injicirt. Leber auffallend blass, von normaler Grösse; die acinöse Zeichnung in einzelnen Partieen undeutlich und verschwommen. Mikroskopisch erscheint der acinöse Bau in solchen Partieen fast gänzlich verwischt, die Leberzellen mit grossen Fetttropfen infiltrirt. In Schnitten aus Milz, Leber und Niere fanden sich Herde kleinzelliger Infiltration, sowie gelbe, amorphe Pigmentschollen (icterische Körner). Im ganzen Darmcanal keine merkliche Abweichung von der Norm; nur die Dünndarmschleimhaut leicht injicirt, aber ohne Ecchymosen oder Hämorrhagieen. Solitärfollikel und Peyer'sche Plaques weder geschwellt noch sonstwie krankhaft verändert. Beide Brusthöhlen leer, Lungen überall lufthaltig, überaus blutreich; Herz auffallend gross; im rechten Ventrikel ein blasses gelbliches Gerinnsel.

Behufs Untersuchung auf Bakterien wurden zunächst schon bei der Section einige Ausstriche auf Deckgläser aus dem Gewebssaft von Lunge, Leber, Milz und Nieren hergestellt und diese mit verschiedenen Anilinfarben: wässeriger Gentianaviolettlösung, mit Ziehl'schem Carbolfuchsin und mit Löffler's Methylenblau gefärbt. In diesen Gewebsausstrichen konnten aber Mikroorganismen, wenigstens mit Sicherheit, nicht nachgewiesen werden.

Zur weiteren Untersuchung in Gewebsschnitten wurden Stücke der Leber, Milz und Nieren in absolutem Alkohol gehärtet, alsdann mit dem Mikrotom geschnitten und auf die verschiedenste Weise gefärbt. Die ersten Schnittfärbeversuche wurden auf die gewöhnlichste Art angestellt: Färbung mit wässerigem Gentianaviolett, Entfärben mit Essigsäure, alsdann absoluter Alkohol, Cedernöl, Canadabalsam. Auf diese Weise konnte ich trotz Untersuchung sehr vieler Schnitte gar kein Resultat erlangen. Ebenso erfolglos erwies sich stets die Gram'sche Methode. Die Verwendung von Löffler's Methylenblau mit kurzem, wie mit stundenlangem Einlegen der Schnitte, sowie die Weiterbehandlung mit Oxalsäure nach Löffler's Vorschriften für die Färbung der Rotzbacillen blieb gleichfalls ohne Erfolg. Alsdann versuchte ich Färbung mit Carbolfuchsin. Entfärbung in Essigsäure — Alcohol absol.— Cedernöl; hier hatte es in manchen Schnitten den Anschein, als ob kurze Bacillen zu sehen wären, aber die verschiedene Grösse der als Mikroorganismen sich präsentirenden Ge-

bilde, die theilweise bis zur Kokkenform gekürzt erscheinenden Glieder und die bei Carbolfuchsin so häufig zu intensive Färbung des Gewebes liessen bis jetzt eine bestimmte Beurtheilung noch nicht zu. Die ersten positiven Resultate erhielt ich mit Kühne's Methylenblaumethode und zwar besonders dann, wenn ich gar keinen Alkohol bei der Entwässerung verwendete, sondern nach Kühne's Vorschrift den in Salzsäurewasser behandelten Schnitt auf dem Deckglas auffing, mit Fliesspapier abtrocknete und dann unter Benutzung der Kühne'schen Pincette die weitere Entfärbung mit Anilinöl vornahm. Auf diese Weise gelang es, zunächst in Milzschnitten sehr distinct gefärbte Bacillen — wenn auch sehr vereinzelt liegend — aufzufinden; oft fanden sich in einem Schnitte nur zwei bis drei, ja manchmal nur ein einziger Bacillus. Liess ich die Schnitte so kurz wie möglich in dem ClH-Wasser und in gewöhnlichem Wasser, und überliess die Entfärbung vorwiegend dem Anilinöl, so konnte ich etwas mehr Bacillen und diese besser gefärbt erkennen. Die Bacillen erschienen als Kurzstäbchen, welche sich durch einen besonderen Ton im Blau, durch etwas intensiver gefärbte abgerundete Enden, eine meist leichte Krümmung und endlich durch eine eigenthümliche Transparenz auszeichneten, welch' letztere auf ihre schlechte Empfänglichkeit für die Anilinfarben, bezw. auf ihre geringe Tenacität für dieselben zurückzuführen sein wird, und welche ich sonst bei Bakterien noch niemals in ähnlicher Weise beobachtet habe. Gleichwohl hat aber auch die Färbung nach Kühne keine vollkommen befriedigenden Bilder geliefert, denn das sehr spärliche Auffinden sehr schwach gefärbter Bacillen musste klar machen, dass die Methode noch nicht die richtige sei, um alle Mikroorganismen, welche sich in dem Gewebe fanden, zur Anschauung zu bringen. So kehrte ich denn zur einfacheren Methode der Färbung mit Carbolfuchsin, Entfärbung in Essigsäure und Entwässerung in Alkohol zurück und fand bald, dass, wenn man die ganze Färbungsprocedur ziemlich rasch von Statten gehen liess, man völlig befriedigende Resultate erhalten konnte. Schon in der Farbflüssigkeit dürfen die Schnitte nicht zu lange (nicht länger als 3 bis 5 Minuten) bleiben, da sonst die zur Entfärbung des Zellenprotoplasma nothwendige Behandlung mit Essigsäure und Alkohol so lange Zeit in Anspruch nimmt, dass mit dem Protoplasma sich auch die Bakterien wieder entfärben.

Behandelt man also die Schnitte so lange wie angegeben mit Carbolfuchsin, bringt sie hierauf in nicht zu starke Essigsäure (ein Tropfen auf 30 ^{ccm} Wasser), bis der Schnitt keine starken Farbewolken mehr loslässt und sodann nur so lange in absoluten Alkohol, als zur Entwässerung unbedingt erforderlich ist, so findet man die Bacillen intensiv gefärbt, so

dass sie sich von den ebenso gefärbten Kernen mit befriedigender Deutlichkeit abheben. Sie erhalten bei dieser Methode gleichfalls das transparente Aussehen wie bei der Färbung nach Kühne, dabei nehmen sie einen mehr gelblich-rothen Farbenton an, welcher sie von dem Bläulichroth des Gewebes unterscheidet. Die Pole derselben sind intensiv gefärbt. Mit diesem Färbeverfahren konnten die Bacillen in allen untersuchten Organen: Leber, Milz und Nieren aufgefunden werden, allerdings in den beiden erstgenannten auch nur sehr spärlich, um so reichlicher dagegen in den Nierenschnitten. Hier finden sie sich in dichten Haufen beisammenliegend, ähnlich wie die Herde der Typhusbacillen in der Milz gefunden werden. Die Bacillen sind hier meist ziemlich lang und von sehr beträchtlicher Dicke, so dass sie den Milzbrandbacillen an Grösse mindestens gleichkommen, ja dieselben an Dicke eher übertreffen; ihre oft stark gekrümmte Form, ihr gewölbtes, intensiv gefärbtes Ende und das Fehlen von Absätzen zwischen den Gliedern unterscheiden sie aber sehr wesentlich von diesen. Noch eine weitere Eigenthümlichkeit besitzen diese Bacillen, welche in besonders gut gefärbten Präparaten zu Tage tritt: jeder einzelne Bacillus trägt an seinen beiden Langseiten borstenförmige Ansätze, welche demselben ein sehr eigenthümliches Aussehen verleihen. Betrachtet man einen solchen Bacillenhaufen, so erblickt man ein Gewirr feinster ungefärbter Fäden zwischen den einzelnen Bacillen — Fäden, welche wohl einer Gallert- (Kapsel-?) Bildung von Seiten der Bakterien zuzuschreiben sein dürften. Ob die „Borsten“ dieser Gallertbildung ihre Entstehung verdanken oder ob es sich um abgebrochene Ansätze von Geisselfäden handelt, lässt sich am Präparate nicht entscheiden, doch scheint mir diese Frage dadurch entschieden zu sein, dass ich an den später zu beschreibenden, durch das Culturverfahren gewonnenen Bakterien Geisselfäden gefunden habe, deren Ansatz mit demjenigen dieser Borsten völlig übereinstimmt. Taf. II, Fig. 1 zeigt einen Nierenschnitt, welcher aus meinem ersten Falle gewonnen ist und die soeben geschilderten Verhältnisse erkennen lässt. Ob die Bacillen in den Blutgefässen, und ob sie nur ausschliesslich in diesen liegen, lässt sich an diesem Schnitte nicht entscheiden, auch die übrigen von diesem Falle gewonnenen geben hierüber keinen Aufschluss, wohl aber Schnitte, welche ich aus dem Falle IX erhalten habe, und in welchem die Bakterien in weit reichlicherer Menge in allen Organen sich finden. Hier findet man Stellen, wo ganze Gefässe mit den Bacillen vollgestopft sind, daneben finden sich diese aber auch durch das ganze Gewebe hin regellos zerstreut; so ist hier das Verhalten übereinstimmend in allen Organen. Sehr auffällig bleibt noch in diesen sämmtlichen Schnitten, dass man neben den oben geschilderten Bacillenformen auch noch da und dort kürzere Glieder bis zu eigentlichen Kokkenformen an-

trifft, ja dass auch die Dicke dieser Glieder so sehr wechselt, dass man glauben möchte, verschiedene Bakterienarten in einem und demselben Schnitte vor sich zu haben, fänden sich nicht von diesen kleinen Kurzstäbchen und scheinbaren Mikrokokken alle Uebergangsformen bis zu den geschilderten grossen, zuweilen mit Borsten besetzten Bacillen. Häufig findet man in der Nähe der Bacillenhaufen oder in diesen selbst icterische Körner und Pigmentschollen, sowie ausgetretene Blutkörperchen, so dass es den Anschein gewinnt, dass diese Bacillenhaufen ein Gefäss, welches sie vollgestopft hatten, zum Bersten gebracht haben, ähnlich, wie dies bei Milzbrand in den Glomerulis der Niere beobachtet werden kann. Die mit Methylenblau gefärbten Bacillen erscheinen durchweg erheblich schlanker als die mit Carbolfuchsin gefärbten, auch fehlt hier der Borstenbesatz. Bei beiden Färbungsverfahren sieht man aber, wenn man die Blende verwendet, die Bacillen mit einem lichtglänzenden Hofe (Gallertkapsel?) umgeben, doch ist mir eine Färbung derselben nicht gelungen.

Für die Untersuchung mittels des bakteriologischen Culturverfahrens wurden gewählt: Leber, Milz, Niere und verlängertes Mark; das letzgenannte Organ deshalb, weil schon während des Lebens Störungen von Seiten der nervösen Centralorgane bestanden hatten, sowie weil der Tod unter krampfhaften Zuckungen und ganz plötzlicher Lähmung der Respirations- und Circulationscentren erfolgt war. Aus den genannten Organen wurden Culturen angelegt in folgender Weise:

1. Auf Glycerin-Agar; Gewebspartikelchen auf in den Röhrchen schräg erstarrte Flächen gestrichen und in den Brütschrank gebracht: aus Milz, Leber, Nieren und Medulla oblongata.

2. Auf Gelatine; Platten mit den üblichen Verdünnungen bei Zimmertemperatur gehalten: aus Milz.

3. In Bouillon unmittelbar geimpft und diese im Brütschrank gehalten: aus Milz und Leber.

Auf den Glycerin-Agarröhren, welche im Brütschrank gehalten waren, wuchsen aus Leber, Niere und Medulla oblongata innerhalb zwei Tagen dicke weisse Colonieen, welche im unteren Theile des Glases confluirten und im Condenswasser einen dicken weissen Bodensatz bildeten. Bei der mikroskopischen Untersuchung der einzeln abgegrenzt gebliebenen Colonieen höher oben in der Röhre, welche trockener waren, fanden sich anscheinend ausschliesslich Mikrokokken; untersuchte man aber den feuchteren Belag weiter unten oder das Condenswasser, so fanden sich zwischen den runden Gebilden auch zahlreiche ausgesprochene Bacillen, so dass es den Anschein hatte, es seien hier in Folge des Zusammenfliessens der Colonieen Bacillen und Mikrokokken mit einander vermischt. In den

Glycerin-Agarculturen aus Leber konnten nur Mikrokokkenformen aufgefunden werden, dagegen fanden sich in den Culturen aus Niere in einigen Colonieen die Bacillen rein, in anderen (nicht durch Confluiren veränderten) gleichfalls mit Kokken vermischt. Ein mehrfaches Weiterzüchten durch Ausstreichen auf schräg erstarrtem Glycerin-Agar mit Anlegen von Verdünnungen sowohl der aus den Nieren erhaltenen reinen Bacillenculturen, als auch der übrigen anscheinend durch Mikrokokken verunreinigten Colonieen ergab aber in allen Fällen fortdauernd dasselbe Resultat, nämlich dass in völlig isolirt liegenden Colonieen stets Bacillen- mit Kokkenformen gepaart vorkamen. Es ging daraus mit Sicherheit hervor, dass es sich nicht um zwei verschiedene Arten von Mikroorganismen handelt, sondern dass die so gewonnenen Bakterien in einer kürzeren und längeren Wuchsform neben einander vorkamen.

In den zwei — selbstverständlich unter peinlichster Beobachtung aller Cautelen angelegten — Culturen unmittelbar in Bouillon fanden sich dieselben Verhältnisse: Die Bouillon war nach zwei Tagen stark getrübt, ohne nennenswerthen Geruch. Sie schien eine Reincultur von Kokken zu enthalten; als aber zur Controle der Reinheit Gelatineplatten aus dieser Bouillon angelegt waren, entpuppten sich die scheinbaren Mikrokokken als eine Reincultur von ausgesprochenen Kurzstäbchen.

Auf den Gelatineplatten aus Milz und Leber wurden dieselben Verhältnisse angetroffen: Colonieen, welche in den ersten zwei Tagen die Gelatine nicht verflüssigten, sondern sich auf derselben in an Typhuscolonieen erinnernder Weise ausbreiteten und mikroskopisch anscheinend aus Kokken bestanden, dazwischen aber typische Bacillen, meist Kurzstäbchen von der Form des Bacillus prodigiosus, erkennen liessen.

Es konnte somit durch das Culturverfahren auf den verschiedenen Nährsubstraten und aus den verschiedenen Organen eine Bacillenart isolirt werden, welche in den verschiedenen Culturen zunächst das Uebereinstimmende bot, dass sich eine auffallende Mannigfaltigkeit der äusseren Form, ein Wechsel zwischen Kokkenformen und Kurzstäbchen bis zu Scheinfäden vorfand.

Von den hier gewonnenen Culturen wurde nunmehr eine solche Colonie, in welcher die Organismen am reichlichsten im Stäbchentypus vorkamen, auf Gelatineplatten gebracht und das Plattenverfahren viele Monate hindurch oftmals wiederholt, ja auch in den letztverflossenen Monaten noch öfters durch neue Aussaat die früheren Befunde nachgeprüft. Ich gebe daher im Folgenden die genaue Beschreibung der in diesem ersten Falle isolierten Bakterien, wie sich dieselben bei diesen lange fortgesetzten Untersuchungen dargestellt haben.

Schon bei der ersten Untersuchung war es aufgefallen, dass die bei

hoher Zimmertemperatur (20 bis 25° C. den Tag über) sehr rasch wachsenden Colonieen zwar anfänglich die Gelatine nicht verflüssigten, dass aber am Ende des zweiten oder am dritten Tage, zuweilen auch später, ein Theil der Colonieen in der Mitte einzusinken und die Gelatine zu verflüssigen begann. Das erste Mal, als ich noch die runden Glieder für Kokken und damit meine Culturen für unrein hielt, erwartete ich nicht anders, als dass ich nunmehr in den verflüssigenden Colonieen die Bacillen, in den nicht verflüssigenden die Kokken finden werde oder umgekehrt; das war aber nicht der Fall: zu meinem Erstaunen fanden sich sowohl unter den verflüssigenden als unter den nicht verflüssigenden Colonieen stets beide Formen der Mikroorganismen bunt durch einander gemischt vor und diese Erscheinung wiederholte sich immer wieder, so oft auch später neue Plattenaussaaten gemacht wurden.

Es stand somit fest, dass beide Formen derselben Art angehören, und dass der hier aufgefundene Organismus sowohl verschiedene Wuchsformen in seinem Entwickelungsgange durchmacht, als auch, dass seine Culturen in der Fähigkeit, den Nährboden zu peptonisiren, wechseln. Um in dieser Beobachtung noch weiter sicher zu gehen, wurden von Beginn der Versuche bis auf den heutigen Tag zwei Culturen aus jenen Platten angelegt und neben einander fortgezüchtet, deren eine von einer auf der Platte verflüssigenden, die andere von einer nicht verflüssigenden Colonie stammte. Diese zwei Culturen, welche als „verflüssigende" und als „nicht verflüssigende" bezeichnet sind, verflüssigen in der Stichcultur beide die Gelatine, bringt man sie aber auf Platten, so finden sich jedes Mal wieder neben den rasch und energisch verflüssigenden Colonieen solche, welche lange Zeit gar keine Verflüssigung hervorbringen. Das Aussehen dieser verschiedenen Typen von Colonieen werde ich unten genauer beschreiben. Bekanntlich hat R. Pfeiffer[1] bei Untersuchung des Vibrio Metschnikoff ganz ähnliche Beobachtungen hinsichtlich des Peptonisirungsvermögens dieser Bakterien gemacht.

Die typischsten Bilder der Mikroorganismen selbst erhält man von jungen, 2 bis 3 Tage alten, bei 18 bis 20° C. gewachsenen Gelatineplatten-Colonieen. In solchen findet man die Bacillen kurz, dick, mit abgerundeten Enden, meist zu zweien an einander gelagert, mit einem je nach der Intensität der Färbung mehr oder weniger bemerkbaren Zwischenraum; ist die Tinction sehr intensiv, und liegen mehrmals zwei Glieder an einander, so kommen gekrümmte Stäbchen zu Stande, ähnlich den Finkler'schen Vibrionen, auch kommt Aneinanderlagerung von mehr

[1] R. Pfeiffer, Ueber den Vibrio Metschnikoff und sein Verhältniss zur Cholera asiatica. *Diese Zeitschrift.* Bd. VII.

als zwei Gliedern, die Bildung kurzer Scheinfäden vor, welche zusammen eine einfach, zuweilen auch mehrfach gekrümmte Linie bilden. Die Färbung gelingt zwar mit wässerigem Gentianaviolett, ist aber wenig intensiv, viele Individuen bleiben dabei sehr blass; ziemlich intensiv wird sie mit Löffler's Methylenblau. Bei kurz dauernder Färbung mit Carbolfuchsin färben sich die Enden der Bacillen sehr intensiv, wogegen die Mitte eine völlig ungefärbt bleibende Lücke aufweist; hierbei entstehen häufig die wunderlichsten Zerrbilder, so dass diese Färbemethode sich schlecht eignet. Dagegen hat sich mir das Carbolfuchsin, wenn es auf dem Deckglas erwärmt wurde, als das beste Färbeverfahren, welches auch die Bacillen in der charakteristischsten Weise zur Anschauung bringt, bewährt. Bei dieser Behandlung der Ausstriche aus den Reinculturen erkennt man die Bakterien in völliger morphologischer Uebereinstimmung mit den in den Gewebsschnitten gefundenen: sie haben alsdann dieselbe Grösse, dieselben gekrümmten Formen, auch die Transparenz ist bei nicht zu intensiver Färbung wahrzunehmen; dieselbe kommt durch die geringere Aufnahmefähigkeit des Mittelstückes der Bacillen für die Anilinfarben zu Stande. Bei allen weniger intensiven Färbemethoden erscheinen die Bakterien erheblich kleiner und zwar in überaus wechselnden Dimensionen. Bei Anwendung der Gram'schen Methode tritt Entfärbung ein. Das Photogramm auf Taf. II, Fig. 2 zeigt ein mit Gentianaviolett gefärbtes Ausstrichpräparat; auf demselben erscheinen die Bakterien erheblich kleiner als im vorigen Schnittpräparate, doch finden sich auch hier häufig Bacillen, welche an Dicke jenen nichts nachgeben. Dieser gewaltige Wechsel in der Grösse der einzelnen Individuen in einer und derselben Cultur lässt sich besonders gut auch in dem Klatschpräparat Taf. III, Fig. 1 erkennen. Bei der Untersuchung auf Geisselfäden nach Löffler's Vorschrift findet man den Bacillen einen ganzen Schwarm von Geisselfäden zu beiden Langseiten anhängen, in derselben Weise, wie bei Proteus vulgaris.

Wie aus dem Besitze solch' stattlicher Bewegungsorgane schon zu erwarten ist, sind die Bakterien sehr lebhaft beweglich; besonders wenn sie als Einzelglieder, nicht in Verbänden auftreten, erinnert ihre Beweglichkeit sehr an diejenige der Cholerabacillen, doch ist ihre Bewegung vielleicht um Weniges langsamer als diese. Längere Verbände, Scheinfäden, sind im hängenden Tropfen häufig zu beobachten; an diesen ist die Bewegung entsprechend langsamer und ähnelt dann mehr derjenigen der Typhusbacillen. Unter den kurzen Formen, kokkenähnlichen und doppelgliederigen Kurzstäbchen, zeigen manche eine ganz besondere Lebendigkeit: sie schiessen wie Pfeile hin und her, machen manchmal kreisförmige und 8-förmige Wege, drehen sich dann wieder, besonders wenn sie mit einem Pole irgendwo hängen geblieben sind, fortwährend

um sich selbst; häufig beobachtet man auch eine um die verticale Axe oscillirende Fortbewegung der Bacillen. Besonders auffällig ist ein die Bakterien hauptsächlich an den beiden Langseiten umgebender glänzender Lichthof.

Auf der Gelatineplatte sieht man anfänglich — und zwar je nach der Temperatur schon nach 24 bis 36 Stunden oder auch erst am vierten Tage — mit blossem Auge feine wasserhelle Tröpfchen, mit welchen die Platte wie besprengt ist. Bei schwacher Vergrösserung erscheinen sie rund, hellgelb, schwach granulirt und scharf contourirt. Etwas später wird die Contour häufig etwas gebuchtet; sind sodann die Colonieen noch etwas älter geworden, so beginnen sie aus der Tiefe heraus ihr Verflüssigungswerk; die Gelatine sinkt dann kraterartig ein und es entsteht ein Bild concentrischer Schichtung wie bei den Choleracolonieen, wobei sie sich von diesen jedoch durch das Fehlen des „ausgeschlagenen Randes" wesentlich unterscheiden. Dies ist das Bild der noch geschlossen in der Gelatine liegenden Colonieen (Taf. I, Fig. 1). Bei fortschreitendem Wachsthum verblasst die concentrische Schichtung, die Contour wird unregelmässig gebuchtet, schliesslich brechen solche Colonieen nach der Oberfläche durch und erhalten hier sodann meist eine pallissadenartige Randzone aus radiär gestellten Härchen. Alsdann zerfällt die Colonie allmählich, wobei sie zunächst ein an Milzbrandcolonieen in fortgeschrittener Entwickelung erinnerndes Aussehen annimmt; hiermit beginnt eine Zerklüftung der Colonie, wobei einzelne trübe Brocken in der verflüssigten Gelatine schwimmen und der Anblick das Charakteristische verliert.

Ganz anders verhalten sich ursprünglich schon weit oben liegende Colonieen: während im ersten Beginn der Entwickelung dieselben nur wie feine runde Tröpfchen der Gelatine aufsitzen, beginnen sie bald, sich in feinem Belage mit zierlicher Linienzeichnung auf der Oberfläche auszubreiten; dieser Belag würde genau wie eine Typhuscolonie aussehen, wäre nicht in der Mitte ein dicker weisser, bei schwacher Vergrösserung ziemlich dunkelgelber Klumpen. So erreichen diese Colonieen (wenn sie gut isolirt liegen) eine beträchtliche Grösse (1 bis 3 ^{mm} Durchmesser). Dann sinkt die ganze Colonie dellenförmig ein; sie behält dabei zunächst ihr bisheriges Aussehen, zeigt aber bei schwacher Vergrösserung am Rande einen Lichthof; jenseits des letzteren sieht man noch zarte, verschwommene, blassgraue Schlieren, die Reste des ersten nicht verflüssigenden Stadiums (Taf. I, Fig. 2). Diese Schlieren erinnern häufig an das hübsche Bild, welches wohlentwickelte Milzbrandcolonieen darbieten; bei günstigen Temperatur- und Ernährungsverhältnissen kommen aber völlig charakteristische Proteus-Figuren, abenteuerliche Schnörkel und abgeschnürte selbstständige Inseln zu Stande (Taf. III, Fig. 1).

In Folge des Eintrittes der Verflüssigung vollzieht sich eine für die Gestalt der Bakterien selbst bedeutungsvolle Veränderung: sind die Bacillen bisher auf der Oberfläche fortwuchernd zu langen Scheinfäden ausgewachsen, so beginnt mit der Verflüssigung ein Zerfall der lebhaft beweglichen Kurzstäbchen in ihre Einzelglieder. Die Taf. III, Fig. 1 veranschaulicht diese Verhältnisse: man sieht hier einen noch nicht verflüssigenden Bezirk unmittelbar in einen verflüssigenden übergehen und hier die zum Theil überaus mächtigen Scheinfäden in unscheinbare Kurzstäbchen zerfallen. Ist bei diesen Oberflächencolonieen dieser Entwickelungszustand erreicht, so gehen diese Bilder und diejenigen der zuvor geschilderten geschlossenen Colonieen mehr und mehr in einander über.

Mit dieser Schilderung soll jedoch nicht die Anschauung erweckt werden, als ob dieser erst secundäre Eintritt der Verflüssigung der Oberflächencolonieen eine Regel ohne Ausnahme bilde, im Gegentheil: man sieht auch die der Oberfläche aufsitzenden ursprünglichen wasserhellen Tröpfchen nicht selten sofort einen scharfen Verflüssigungskrater bilden, wobei dann von flächenhaft ausgebreiteten Randpartieen nirgends etwas zu bemerken ist; auf einer und derselben Platte kann man aber gleichzeitig alle diese Typen finden. Sind die aus dem erstbeimpften Gelatineröhrchen hergestellten Originalplatten sehr dicht mit Colonieen besetzt und sind diese bei etwas kühler Zimmertemperatur herangewachsen, so geht die Verflüssigung der Colonieen ziemlich langsam vor sich und man erhält alsdann genau das Bild, wie es die Choleraplatten darbieten: das eigenthümlich zerfressene Aussehen der Platten. Bei noch kühlerer und, wie es scheint, besonders bei stark wechselnder Temperatur, hört die Verflüssigung dann überhaupt auf, um, wenn die Platte wieder bei höheren Wärmegraden gehalten wird, vielleicht von Neuem zu beginnen, oder die Abkühlung vermag auch die Verflüssigung nur hinauszuschieben, nicht ganz fernzuhalten. Häufig genug aber habe ich es auch beobachtet, dass die Verflüssigung trotz kühler Temperatur doch eintrat und dagegen in der Wärme ausblieb, ja sogar, dass z. B. die Originalplatte ohne Verflüssigung blieb, während auf der ersten und zweiten Verdünnungsplatte alle Colonieen verflüssigten.

Das Verhalten auf der Gelatineplatte ist somit ein sehr vielgestaltiges, wie auch schon die Beobachtung der Bacillen selbst im gefärbten Präparate einen bedeutenden Wechsel der Form und Grössenverhältnisse ergeben hatte.

In der Stichcultur werden diese Dinge noch auffallender: hier entwickelt sich zunächst an der Oberfläche ein mässig grosser Belag; alsdann sinkt dieser (wie auf der Platte) dellenförmig ein und nun beginnt darunter sich unter langsamer Verflüssigung eine Luftblase zu entwickeln,

welche der Cultur genau die Gestalt einer Choleracultur verleiht (Taf. I, Fig. 3). Dabei beginnt aber die Gelatine eine grünliche Fluorescenz anzunehmen, welche in manchen Culturen sehr intensiv werden und einen prächtigen Farbeneffect liefern kann. Im weiteren Verlaufe greift die Verflüssigung dem Stich entlang tiefer, wobei sie allmählich bis auf den Boden des Glases fortschreitet oder auch schon höher oben aufhört und einen Theil des Stiches unverflüssigt lässt. Der choleraähnliche Verflüssigungskrater entwickelt sich aber nur dann, wenn das Wachsthum der Cultur nicht allzu rasch von Statten geht, andernfalls bildet der Verflüssigungskrater die „Strumpfform" wie bei den Finkler'schen Bacillen. Späterhin sinkt die verflüssigte Cultur zu Boden in dichten wolkigen Massen, welche eine weissliche Farbe haben; seltsamer Weise findet sich hier manchmal eine dunkelgrau-schwarze Verfärbung in dieser Masse. Bleibt der untere Theil des Stiches von Verflüssigung frei, so nimmt er mit der Zeit einen mehr und mehr dunkelgelben ja bis braunrothen Ton an. An der Oberfläche bleibt ein Häutchen von sehr wechselnder Dicke, manchmal sehr derb und weiss, manchmal mehr grau, überaus zart und am Rande zierlich gekräuselt, zurück. Ist die Haut dick, so ist ihre Masse fadenziehend. Die Bildung einer mässig starken Haut ist zwar die Regel, doch kann sie über mehrere Generationen hin wieder beinahe ausbleiben. Bei ruhigem Stehenlassen der Cultur beobachtet man in den oberen Theilen der Gelatine (ähnlich wie bei Cholera) eine getrübte Zone (die beweglichen Bacillen), darunter eine klare und am Boden die abgesetzten nicht mehr bewegungsfähigen Bakterienvegetationen.

Auf Agar bei Brüttemperatur (37·5° C.) wachsen die Bakterien schon in 24 Stunden zu feinen wasserklaren Tröpfchen und nach 48 Stunden zu einem dicken gelblich-weissen Belage heran, welcher dem Nährsubstrat eine grüne Fluorescenz verleiht und im Condenswasser dichte Flocken bildet. Zuweilen — aber nicht regelmässig — finden sich in der Substanz des Agar Gasblasen; auch in den Gelatine-Stichculturen kommt es manchmal zur Gasentwickelung.

In 1 procent. Peptonbouillon im Brütschrank findet gleichfalls schon nach 24 Stunden mässige, nach 48 Stunden intensive diffuse Trübung statt. Bildung eines Häutchens wird hier und da beobachtet, ist aber hier niemals sehr stark.

Auf Kartoffeln bei Zimmertemperatur bilden die Bacillen einen dicken, schmierigen, Anfangs blassgelben, später meist dunkelbraunen Belag, wie die Culturen der Rotzbacillen. Das am meisten Charakteristische des Wachsthums auf Kartoffeln ist die bleigraue Verfärbung der Kartoffel selbst in ihrer ganzen Substanz (Taf. I, Fig. 4*abc*); diese Farbe geht nach etwa 14 Tagen in ein schmutziges Rothbraun über.

An der grossen Variabilität der Culturen nimmt aber noch das Verhalten auf der Katoffel Antheil, so dass ich das oben geschilderte Wachsthum nicht als ausnahmslos zu beobachten bezeichnen möchte; immerhin ist die graublaue Verfärbung der Kartoffel ziemlich constant und bietet ein recht charakteristisches Merkmal.

Sporenbildung habe ich an meinen Bakterien niemals wahrgenommen: dagegen habe ich einmal, als ich eine längst eingetrocknete, acht Monate alte Agarcultur auf Gelatineplatten brachte, noch reichliche Entwickelung der typischen Colonieen stattfinden sehen. Ueber weitere biologische Eigenschaften der in Rede stehenden Bakterien konnte ich meine Untersuchungen noch nicht zum Abschluss bringen und muss diesbezügliche weitere Mittheilungen mir noch vorbehalten.

Es war nun das Nächstliegende, die gewonnenen Bakterien auf ihre Pathogenität zu prüfen und zutreffenden Falles die beim Thierversuch sich ergebenden pathologischen Veränderungen mit denjenigen der fieberhaften Gelbsucht zu vergleichen. Noch zuvor aber war es von Werth zu versuchen, ob sich unmittelbar vermittelst der frischen Organe des letal verlaufenen Krankheitsfalles eine Thierinfection herbeiführen lasse. Aber in dieser Richtung waren die äusseren Umstände sehr kläglich. Bei Beginn meiner Untersuchungen eben erst mit meiner bakteriologischen Einrichtung am Orte beschäftigt, war ich noch nicht im Besitze von irgend welchen Versuchsthieren, und so dauerte es trotz aller Bemühungen sieben Tage, bis ich endlich die bescheidene Zahl von drei grauen Hausmäusen erhalten konnte. Ein mit geglühten Instrumenten ausgeschnittenes Leberstück war in sterilisirter Glasschale während dieser Zeit auf Eis gehalten worden und hatte sich anscheinend ziemlich gut conservirt. Von den drei Mäusen erhielt die erste ein Stück der aufbewahrten Leber unter die Haut an der Schwanzwurzel, die zwei anderen wurden mit der inzwischen gezüchteten soeben beschriebenen Bacillenart in derselben Weise geimpft. Die mit dem Organstück unmittelbar geimpfte Maus und die eine der mit Cultur geimpften Mäuse blieben am Leben und gesund, die andere der mit der Bacillenreincultur geimpften Mäuse dagegen starb nach 13 Tagen. Bei der Obduction derselben fand sich makroskopisch nichts Abnormes; mikroskopisch dagegen reichliche Fettinfiltration der Leber- und der Nierenepithelien. In Ausstrichen der Leber fanden sich relativ reichlich dicke, etwas gekrümmte Bacillen mit abgerundeten Enden vor, welche den inzwischen in den Culturen gefundenen morphologisch glichen. Dieselben Bacillen waren auch in den Nieren und der Milz zu finden; in diesen Organen jedoch etwas spärlicher. Aus der Leber dieser Maus wurden Gelatineplatten angelegt. Nach drei Tagen waren auf diesen Platten Colonieen gewachsen.

von welchen ein Theil die Gelatine zu verflüssigen schien, ein anderer nicht, obwohl sie sonst den Eindruck machten, dass es sich um eine einzige Art handle, und die Ausstrichpräparate aus beiden Colonieenarten genau dieselben Doppelstäbchen, dazwischen kurze kokkenähnliche Formen und längere gekrümmte Fädchen ergaben. Auch das gesammte Verhalten gegen die verschiedenen Anilinfarben, sowie die Unempfänglichkeit für die Gram'sche Färbung wurde bei beiden übereinstimmend beobachtet; desgleichen die lebhafte Beweglichkeit. Auch hier wurden, wie bei den ursprünglichen Bakterien, zwei Culturen neben einander gezüchtet, von welchen die eine als „verflüssigend", die andere als „nicht verflüssigend" bezeichnet wurde. Auch das weitere Verhalten sowohl auf der Platte als im Gelatinestich erwies diese Culturen als mit den vorigen identisch; insbesondere die Bildung von Colonieen, welche in einem gewissen Stadium lebhaft an Choleracolonieen erinnern, ferner die gleichfalls choleraähnliche Entwickelung des Verflüssigungskraters im Gelatinestich und schliesslich die grünliche Fluorescenz. Der Wechsel in der Verflüssigungswirkung auf die Nährgelatine hatte stets etwas so Ueberraschendes, dass man oft an eine Spielart denken konnte. Fast immer aber trat sowohl bei den ursprünglichen als bei den aus dieser Maus erhaltenen Culturen später noch, und zwar ganz besonders in den Stichculturen, Verflüssigung ein. Doch besass ich auch schon Stichculturen, welche aus den von „verflüssigend" angelegten Platten abgeimpft waren und es dauernd nicht zur Verflüssigung brachten.

Im Laufe der seit Gewinnung dieser Culturen verflossenen $2^1/_2$ Jahre hat die eine derselben, und zwar die als „Nicht verflüssigend" bezeichnete, ihre Fluorescenz verloren und wächst (bei genügend hoher Zimmertemperatur) exquisit wie Proteus vulgaris unter rapider Verflüssigung. Lässt man aber die Platten bei kühler Temperatur langsam wachsen, so verschwindet die Bildung der Proteusfiguren wieder vollständig, um so charakteristischer entwickeln sich alsdann wieder die Colonieen vom Choleratypus und eine Stichcultur aus einer solchen bei kühler Temperatur gewachsenen Platte hat noch nach 4 Tagen keine Verflüssigung gezeigt, obgleich Stichcanal und Oberfläche kräftiges Wachsthum hatten erkennen lassen. Alsdann begann sich hier ein choleraähnlicher Verflüssigungskrater langsam zu entwickeln.

Die hier aus dem letal verlaufenen Falle eines Infectionsicterus erhaltenen und durch das Thierexperiment reproducirten Culturen hatten in mir den Verdacht erregt, ob es sich nicht hier um eine dem Vibrio Metschnikoff nahe verwandte Art, vielleicht gar um diese Bakterien selbst, handle; nach Pfeiffer wird Verfettung der Leber bei Tauben beobachtet, welche mit sterilisirten Culturen dieses Vibrio vergiftet wurden. Lag

schon hierin eine gewisse Uebereinstimmung mit den beim fieberhaften Icterus und bei meinem Versuchsthiere gefundenen Veränderungen, so war das an Cholerculturen erinnernde Verhalten meiner Bakterien sowohl auf der Platte als im Gelatinestich, sowie die Eigenschaft, die Gelatine in wechselndem Grade zu peptonisiren, besonders geeignet, den genannten Verdacht zu erwecken. Theilweise geleitet durch diese Erwägung, theils auch unbefriedigt von dem verspäteten Verenden der Versuchsmaus beschloss ich daher, weitere Versuche an Tauben anzustellen, welche ja auf Vibrio Metschnikoff überaus leicht reagiren. Ich injicirte also zweien Tauben je 0·5 ccm einer neun Tage alten verflüssigten Gelatinecultur meiner Bakterien mittels Koch'scher Spritze in den rechten Brustmuskel und zwar erhielt die eine Taube eine Cultur, welche noch nicht durch ein Thier gegangen war, die andere wurde mit einer aus der Versuchsmaus erhaltenen Cultur inficirt. Die erstere blieb am Leben, die letztere starb 16 Stunden nach der Infection. Ich muss hier erwähnen, dass diese Versuche erst sieben Monate nach Beginn der Untersuchungen ausgeführt werden konnten, dass also ein Verlust der Virulenz der ursprünglichen Culturen schon von vornherein sehr zu befürchten war. Das Sectionsergebniss der mit der virulenteren Cultur inficirten Taube war folgendes: Rechter Brustmuskel erheblich dicker als der linke. Beim Einschneiden zeigt sich der rechte Brustmuskel mehr gelblich gegenüber dem linken und mit blassgelblicher Oedemflüssigkeit durchtränkt; der linke Brustmuskel dünn und sehr trocken. Im Ausstrich aus dem Oedem des rechten Brustmuskels sind die Bakterien in überreichem Maasse vorhanden; in Ausstrichen aus dem linken Brustmuskel, im Herzblut, Leber und Darm fehlen dieselben; dagegen sind sie sehr reichlich vorhanden in den Lungen. Frische, mittels Gefriermethode gefertigte Leberschnitte ergeben Folgendes: Die Zeichnung der Leberläppchen ist nur noch an wenigen Stellen zu erkennen, auch die Leberzellen sehr undeutlich; sie sind reichlich mit grossen bis kleinsten Fetttropfen gefüllt, was durch Zusatz von 3 Procent KOH besonders deutlich wird.

In Schnitten aus der gehärteten Milz wurden die grossen leicht gekrümmten Stäbchen in spärlicher Anzahl aufgefunden. Aus Brustmuskel und Lunge wurden Gelatineplatten angelegt. Am dritten Tage waren auf denselben Colonieen in Gestalt der feinen Tröpfchen zu sehen. Das nächste, was sodann auffiel, war wiederum die Neigung, verflüssigende und nicht verflüssigende Colonieen zu bilden; des Weiteren entwickelten sich dieselben genau wie die bisher beschriebenen, so dass ich dieser Beschreibung hier nichts hinzuzufügen habe. Mit einer der so erhaltenen Culturen, und zwar aus der Lunge, wurde drei Wochen später eine weitere Taube in derselben Weise inficirt wie die erste: 0·5 ccm ver-

flüssigter Gelatinecultur in den rechten Brustmuskel. Dieselbe zeigte sich von der Impfung ab mehrere Tage sichtlich krank; sträubte die Federn, frass schlecht, sass in der Ecke und liess sich kaum wegtreiben; die Bewegungen waren langsam und matt. Die Ausleerungen waren dünn, gelblich, wässerig. Dann erholte sie sich anscheinend, ging aber 10 Tage nach der Infection ein. Bei der Section fand sich im geimpften rechten Brustmuskel ein 10-Pfennigstück-grosser nekrotischer Herd, welcher sich auf das intermusculäre Bindegewebe des rechten und linken Brustmuskels weiter erstreckte. Der untere Theil des Dünndarmes war entzündet und mit röthlich-gelber wässeriger Flüssigkeit gefüllt. Diese enthielt die gekrümmten Bacillen in grosser Menge. Die Leber erschien blassgelb gefärbt und erschien bei mikroskopischer Untersuchung im frischen Schnitt hochgradig fettig degenerirt. In Ausstrichen konnten ausser im Darm die Bakterien auch in der Milz, nicht aber in Lungen, Leber und Nieren gefunden werden; auch im Nekrosenherd des Brustmuskels wurden sie im Ausstrich und Schnitt vermisst und konnten hier nur durch das Culturverfahren nachgewiesen werden. In den Ausstrichen erscheinen bei den Tauben die Bakterien fast ausschliesslich in Kokkenform, wie dies auch R. Pfeiffer bezüglich des Vibrio Metschnikoff beobachtet hat. Das Culturverfahren wies die Bakterien nach im Brustmuskel, Darm, Niere, sowie (vereinzelte Colonieen) im Herzblut. Die Platten aus Milz, Lunge und Leber blieben steril.

Gleichzeitig mit der Aussaat der Organe dieser Taube wurde eine Aussaat einer von Hrn. Privatdocent Dr. R. Pfeiffer aus dem Berliner hygienischen Institut mir freundlichst übermittelten Cultur des Vibrio Metschnikoff auf Platten vorgenommen und zudem auch die früheren Culturen wieder auf Platten gebracht, um feststellen zu können, ob meine Culturen mit Vibrio Metschnikoff identisch seien. Diese Untersuchungen ergaben zunächst für Vibrio Metschnikoff und meine Culturen viel Uebereinstimmendes im Beginn der Entwickelung der Plattenculturen: die wie kleine Perlen glänzenden, stecknadelkopfgrossen, eingesunkenen, verflüssigenden Colonieen, den feinen Strahlenkranz um die grösseren, sowie den durch das scharfrandige Einsinken der Colonieen bedingten Lichteindruck. Andererseits besitzt Vibrio Metschnikoff eine weit grössere Choleraähnlichkeit als meine sämmtlichen bisherigen Culturen, auch zeigen die Platten von Metschnikoff entfernt nicht so viele Variationen wie die meinigen. In gefärbten Deckglas-Ausstrichen findet man bei Vibrio Metschnikoff ebenso vielerlei Formen aus einer und derselben Colonie, wie bei meinen Culturen, aber bei Metschnikoff kommen ausgebildete Spirillen, wogegen ich meine Organismen trotz der auftretenden gekrümmten Formen zu den Bacillen glaube rechnen zu müssen, auch behält Vibrio Metschnikoff

im Klatschpräparat streng seine kleinen gekrümmten Stäbchen bei, während bei den Culturen meiner Bakterien Form- und Grössenverhältnisse weit bedeutenderen Schwankungen unterliegen.

Das Verhalten im hängenden Tropfen ist für Vibrio Metschnikoff und meine Bakterien nicht zu unterscheiden. Noch weitere wesentliche Unterschiede sind die, dass Vibrio Metschnikoff erheblich langsamer wächst, dass er keine Proteusformen annimmt, und schliesslich dass er für Mäuse nur sehr wenig pathogen ist, wogegen sich meine Bakterien bei den noch zu beschreibenden späteren Untersuchungen für diese Thiere ziemlich infectiös erwiesen haben. Eine zur Vergleichung mit meinen Befunden mit Vibrio Metschnikoff geimpfte Taube starb nach 16 Stunden. Sie bot die von Pfeiffer geschilderten Befunde; in den Gewebsausstrichen erschienen die kokkenförmigen kurzen Vibrionen meinen Bakterien besonders ähnlich, auch das Bild der fettigen Degeneration war dasselbe wie in meinen Versuchen; gleichwohl muss ich auf Grund der oben erwähnten Unterschiede die Identität meiner Bakterien mit Vibrio Metschnikoff verneinen, hatte jedoch diese zwei Bakterienarten für ziemlich nahe mit einander verwandt.

Weitere, sowohl Impf- als Fütterungsversuche an grauen Mäusen waren mir bei meinen in dieser Richtung sehr prekären Hülfsmitteln durch verschiedentliches Missgeschick fehlgeschlagen, ich übergehe dieselben daher. Erst im December 1890, also neun Monate nach den letzten Thierversuchen, kam ich in den Besitz einer Zucht weisser Mäuse, auf welche ich nun die bisher erhaltenen Culturen theils durch subcutane Infection an der Schwanzwurzel verimpfte, theils in Form von Bouillonculturen verfütterte. Diese Versuche fielen negativ aus. Ich musste mich daher zur Infection in die Bauchhöhle entschliessen. Hierzu verwendete ich, in Bouillonaufschwemmung, eine Mischung einer vier Wochen alten Glycerin-Agar- mit einer frischen Gelatine-Cultur, welche beide im Brütschrank gewachsen waren, und injicirte drei weissen Mäusen je 0·1 ccm hiervon in die Bauchhöhle; die erste Maus (A) wurde mit der seit $1^1/_2$ Jahren auf Gelatine fortgezüchteten, noch niemals durch den Thierkörper gegangenen Cultur inficirt; bei der zweiten (B) kam die Cultur, welche vor $1^1/_2$ Jahren eine Maus passirt hatte, und bei der dritten (C) die Cultur, welche auch noch vor 10, bezw. 9 Monaten zwei Tauben getödtet hatte, zur Verwendung. Die mit jener ersten Cultur inficirte Maus A blieb am Leben, zeigte sich auch trotz des nicht unbedeutenden Eingriffs fortwährend völlig munter. Maus B starb nach 20, Maus C nach 9 Stunden. Die Section von Maus C ergab: Cutisgefässe stark injicirt; in der Bauchhöhle sehr spärliche, schwach gelb-röthlich gefärbte Flüssigkeit; Leber von normalem Aussehen; ziemlich dunkel. Milz beträchtlich vergrössert. Nieren auffallend gross. Am Darm nichts Abnormes. In Ausstrichen aus der As-

citesflüssigkeit und aus der Milz sehr zahlreiche, aus den Nieren spärliche Bacillen, in der Leber nicht deutlich, im Herzblut keine zu finden; durch das Plattenverfahren wurden die Bacillen aber auch im Herzblut nachgewiesen.

Section von Maus B. Cutisgefässe injicirt. Axillardrüsen hämorrhagisch. In der Bauchhöhle keine Flüssigkeit, keine Reizerscheinungen. Die Einstichöffnung ist nicht mehr zu finden. Am oberen Dünndarm vier eigenthümliche Plaques zu sehen von ca. 1 mm Durchmesser; ausserdem punktförmige Hämorrhagieen. Milz stark vergrössert. Lungen normal. Mikroskopisch: Leberverfettung sehr deutlich, aber noch im Beginn. Bakterien nur in der Bauchhöhle nachweisbar; hier ziemlich zahlreich. Durch Cultur konnten die Bakterien gleichfalls nur aus der Bauchhöhle gezüchtet werden; die Platten von Milz und Niere blieben steril.

Fall II.

Unteroffizier L., Pionnierbataillon Nr. 13. Die Krankengeschichte dieses ist kurz folgende: Erkrankte am 18. Juni 1890 mit Fiebersymptomen, Schlingbeschwerden und Wadenschmerzen. Aufnahme in's Garnisonlazareth am 22. Juni. Angeblich in den letzten Tagen schlechter Appetit und Durchfall. Angebliche Ursache: Erkältung. Hat am 2. und 6. d. M. in der Donau gebadet. Temperatur bei der Aufnahme 40·0°; Milz wenig vergrössert, hintere Rachenwand stark geröthet, Mandeln nicht geschwollen, ohne Belag. Waden auf Berührung sehr empfindlich. 23. Juni (fünfter Krankheitstag): Icterus. Leberdämpfung nicht vergrössert. Harn enthält Gallenfarbstoff und Eiweiss. 24. Juni Temperatur zwischen 39·0 und 40·0°. Schmerzen in einigen Gelenken und im rechten Vorderarm. Grosse Lichtempfindlichkeit. Ueber beiden Lungen hinten unten Reiben. Urinsecretion spärlich. Stuhl grau, von mittlerer Consistenz. Icterus (in's Grünliche spielend) verstärkt. Bis zum 26. Juni hat der Icterus seinen Höhepunkt erreicht, Petechien fehlen, die Temperatur beträgt 38·7°, es besteht grosse Apathie, Brechneigung; Pupillen ausserordentlich eng. Leber eher verkleinert wie vergrössert. Stuhl angehalten. Vom 28. Juni ab normale Temperatur, vom 30. Juni ab lässt der Icterus nach; vom 4. Juli ab stellt sich aber unter erneutem mässigem Fieber (38·4° bis 38·8°) wieder Diarrhoe ein, welche zwar bald wieder verschwindet, doch verläuft die Reconvalescenz überaus langsam und erst am 9. September kann Patient geheilt entlassen werden.

Bei diesem zweiten Falle wurde versucht, aus dem Blute oder dem Harn während des Verlaufes der Krankheit die supponirten Erreger aufzufinden. Blutproben wurden durch Stich mit geglühter Nadel in die Fingerkuppe des rechten Mittelfingers nach vorheriger sorgfältiger Desinfection mit Sublimat, sodann Abwaschung mit sterilisirtem destillirten Wasser und sterilisirter Watte entnommen und theils in flüssig gemachter Gela-

tine vertheilt, theils auf schräg erstarrtem Glycerin-Agar (unter Anlegen von Verdünnungen) ausgestrichen. Die Gelatineröhren wurden auf Platten ausgegossen, die Glycerin-Agar-Röhren kamen in den Brütschrank. Alle diese Blutculturen blieben steril. Der Versuch der Auffindung der Erreger im Harn schien wegen der bei Weil'scher Krankheit regelmässig beobachteten und auch im vorliegenden Falle vorhandenen heftigen Nephritis Erfolg zu versprechen. Der Harn zur mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchung wurde in sterilisirten Erlenmeyer'schen Kölbchen nach vorausgegangener Desinfection der Glans penis und insbesondere der Fossa navicularis aufgefangen [1] und sofort im Laboratorium verarbeitet. Die mikroskopische Untersuchung dieses Harns ergab ein reichliches Sediment, bestehend aus Blutkörperchen, Nierenepithelien, granulirten Cylindern, sowie einer reichlichen Menge ziemlich grosser Bacillen mit abgerundeten Enden.

Auf Taf. I, Fig. 5 sind dieselben abgebildet: sie sind theils gekrümmt, theils gerade gestreckt, manche liegen in Haufen beisammen, andere mehr einzeln zerstreut, mit Vorliebe aber in zweigliederigen Verbänden angeordnet. Sie liegen nicht in den Zellen, wohl aber scheinen sie manchmal zwischen diese hineingeschoben, jedenfalls finden sie sich im Ausstrichpräparat überall da besonders reichlich, wo Gewebselemente liegen. Die grosse Zahl dieser Bacillen in dem frisch gelassenen und unter den angeführten Cautelen aufgefangenen Harn macht es an sich schon wahrscheinlich, dass es sich hier nicht um Zufälliges handelt. Aus diesem Harn wurden dann sofort Gelatineplatten angelegt und Ausstriche auf Glycerin-Agar gemacht, welch' letztere im Brütschrank gehalten wurden. Auf den Gelatineplatten hatten sich bei der hohen Sommertemperatur schon nach zwei Tagen charakteristische Colonieen in grosser Zahl entwickelt. Auf allen Platten fand sich eine verflüssigende und eine nicht verflüssigende Form stets neben einander. Die Colonieen zeigten alle früher beschriebene Typen: concentrische (choleraähnliche) Schichtung bei den jungen Colonieen, ferner runde, mehr opake Colonieen, zuweilen mit Einbuchtung, häufig mit einem durch das Einsinken hervorgerufenen Lichthof oder auch mit nicht verflüssigenden proteusähnlichen Ausläufern. Bei weiter fortgesetzten Untersuchungen fand ich bis auf den heutigen Tag noch folgende Verhältnisse sich stets wiederholen: auch die Oberflächencolonieen treten in zwei verschiedenen Typen auf; sie breiten sich zunächst alle flächenhaft aus, wobei sie eine schöne wellige Zeichnung erhalten; jetzt unterscheiden sie sich dadurch, dass die einen an der Peri-

[1] Entnahme grösserer Blutproben auf eingreifendere Art, sowie Entleerung des Harns mittels sterilisirten Katheters erschien in diesem wie in den späteren Fällen wegen der Rücksicht auf unsere Kranken nicht thunlich.

pherie ein mehr gelapptes Ansehen gewinnen, so dass vielfach kleine nicht vom Bakterienrasen überwachsene Gelatine-Inseln stehen bleiben und dass sie sehr opak und gelbbraun gefärbt werden (vgl. Taf. I, Fig. 6), wogegen die anderen einen zarten, perlmutterglänzenden Belag bilden und bei schwacher Vergrösserung ganz und gar wie Typhuscolonieen aussehen. Finden die letzteren jetzt genügend Platz, so nehmen sie einen Durchmesser bis 0·5 ^{cm} an und behalten ihre Zartheit ohne zu verflüssigen. Die anderen Colonieen jedoch fangen 1 bis 2 Tage später an dellenförmig einzusinken, nun wird der bisher gelappte Rand gelockert, es treten feine Härchen an demselben hervor, der Verflüssigungstrichter wird mehr und mehr kreisrund, die Bakterien der Randzone stellen sich radiär, pallissadenförmig oder sie legen sich mehr nach der einen oder anderen Seite oder endlich sie stehen struppig durch einander wie bei einer überreifen Milzbrandcolonie. Die geschlossenen Colonieen pflegen von der Tiefe aus unmittelbar durch Verflüssigung ihres Nährsubstrates an die Oberfläche zu dringen oder sie bleiben als geschlossene kleine Colonieen auf einem jugendlichen Stadium stehen. Impft man von der einen oder anderen Art der geschilderten Colonieen in eine Gelatineröhre mittels Stich ab, so ist man nicht im Stande vorher zu sagen, ob die nun wachsende Cultur verflüssigen wird; wenigstens ist mir oftmals der aus einer ganz verflüssigten Colonie angelegte Stich nicht verflüssigend gewachsen oder hat nach wenigen Umzüchtungen sein Peptonisirungsvermögen wieder eingebüsst. Sticht man andererseits eine nicht verflüssigende Colonie auf eine Gelatineröhre ab, so wird sie meist auch sich als nicht verflüssigend fortzüchten lassen; will man aber aus dieser Cultur die verflüssigende wieder erhalten, so braucht man sie nur auf Platten zu bringen und kann sicher sein, auf diesen die verflüssigende und die nicht verflüssigende Spielart wieder anzutreffen. Ebenso habe ich es bei diesen und bei anderen meiner Culturen schon öfters erlebt, dass die mit Colonieen dicht übersäte Originalplatte von aller Verflüssigung verschont blieb und bis zur völligen Eintrocknung aufbewahrt werden konnte, während auf den Verdünnungsplatten fast ausschliesslich verflüssigende Colonieen zu finden waren; aber auch den umgekehrten Fall habe ich nicht seltener beobachtet. Diesem capriciösen Verhalten der Plattenculturen entspricht nun auch die Entwickelung der Stichcultur. Tritt Verflüssigung ein, so entwickelt sich eine trichterförmige Luftblase wie bei den Choleraculturen, bleibt sie aus, so entsteht auf der Oberfläche der Gelatine eine höchst zierliche baumförmige Verästelung, wie sie mir von keiner anderen Bakteriencultur bekannt ist (vgl. Taf. I, Fig. 7). Wie bei den früheren Culturen habe ich auch hier von Anfang an eine als „verflüssigend“ und eine als „nicht verflüssigend“ bezeichnete fortgezüchtet und dieselben, so oft beide auch auf

Platten gebracht und aus diesen wieder aufgefrischt wurden, doch stets getrennt gehalten. So habe ich denn schliesslich doch gewisse, etwas constant bleibende Eigenthümlichkeiten bei diesen zwei Culturen erhalten: während früher beide eine schwach grünliche Fluorescenz (wie meine ursprünglichen von Fall I gewonnenen Culturen) besessen hatten, hat sich diese bei der als „nicht verflüssigend" bezeichneten Art immer schöner entwickelt, so dass diese das Bild der Fluorescenz auf's prächtigste bietet (vgl. Taf. I, Fig. 8), wogegen die „verflüssigende" manchmal ganz ungefärbt erscheint, manchmal einen Stich in's Röthliche annimmt. Auf Platten gehen die intensiv grün fluorescirenden Oberflächencolonieen, bei schwacher Vergrösserung gesehen, in äusserst zart gebuchtete, Lücken lassende Beläge über; an manchen Stellen kommt es bis zur Abschnürung einzelner Inseln: Proteustypus. In der Mitte sind die Colonieen meist ziemlich dicht, so dass hier ein förmlicher Klumpen sich bilden kann. Die geschlossenen Colonieen sind kreisrund und haben den beschriebenen Choleratypus. Die Bacillen sind sehr lebhaft beweglich. Auf Kartoffeln bieten diese Culturen das schon S. 537 geschilderte Aussehen.

Im gefärbten Deckglaspräparate finden sich die Kurzstäbchen mit abgerundeten Enden und meist stärker gefärbten Polen, vielfach zu zweien gelagert, ferner gekrümmte Stäbchen, vereinzelte kurze Scheinfäden und Kokkenformen, besonders bunt durch einander gemischt, wenn das Präparat aus einer Colonie stammt, in welcher die Verflüssigung bereits begonnen hat. Von den nicht verflüssigenden Colonieen gewinnt man sehr lange und stattliche Scheinfäden; kommt es alsdann noch zur Verflüssigung, so fallen diese zum grössten Theil zu Kokkenformen auseinander.

Die hier erhaltenen Culturen zum Thierexperiment zu verwenden war mir erst gleichzeitig mit den auf S. 542 geschilderten Versuchen, d. h. sechs Monate nach Gewinnung der Culturen aus dem Harne, möglich. Damals wurde auch eine Maus in derselben Weise wie dort beschrieben mit 0·1 ccm einer gemischten alten Agar- und frischen Gelatinecultur in die Bauchhöhle inficirt. Das Thier zeigte aber keinerlei Krankheitserscheinungen.

Fall III.

Pionier K. Erkrankte am 30. August 1890 mit Fieber, Rücken- und Wadenschmerzen. Er glaubt, „dass die Donaubäder zu seiner Erkrankung beigetragen haben"; er hat am 23. August angeblich letztmals in der Donau gebadet, in der Zeit vorher eine Woche lang täglich. Aufnahme in's Lazareth: 1. September 1890. Temperatur: 39·3°. Von einer Untersuchung der Lungen muss wegen sehr heftiger Rückenschmerzen abgesehen werden. Leichter beginnender Icterus (am dritten Krankheitstage); leichte Conjunctivitis. Rachen geröthet, auf der

rechten Tonsille ein leichter graugelber Belag. Die Musculatur beider Waden bei leichtem Druck äusserst schmerzhaft; starker Durchfall; Stuhl wässerig, gelblich gefärbt, mit reichlichen Schleimflocken. Im Harn geringe Menge von Gallenfarbstoff, Spuren von Eiweiss. 3. September Icterus beträchtlich stärker, dabei Stich in's Grüne. Temperatur Abends: 39·9°; starke Kopfschmerzen; sehr grosses Mattigkeitsgefühl. 4. September am Rumpf kleine, unregelmässige, roth gefärbte Flecken, welche theilweise confluiren. 5. September Milzvergrösserung. Temperatur Abends: 38·5°. 6. September Fieberabfall: Morgens 37·4°, Abends 37·8°. Von da ab normale Temperatur und leidliches Wohlbefinden, aber Icterus und Wadenschmerzen, sowie Eiweiss- und Gallenfarbstoffgehalt des Harns bestehen fort. Vom 14. September ab steigt die Temperatur wieder staffelförmig an, um am 19. Sept. die Höhe von 40·2° zu erreichen und alsdann wieder ebenfalls staffelförmig abzufallen. Gleichzeitig mit diesem Anstieg der Temperatur treten wieder Kopfschmerzen auf; die Wadenschmerzen werden stärker; Mattigkeitsgefühl; von Neuem Milzvergrösserung. Nur sehr langsame Reconvalescenz; noch am 7. October leichte Spur von Eiweiss im Harn. Am 19. November geheilt in zweiwöchentlichen Erholungsurlaub entlassen.

Von diesem Falle erhielt ich am 3. September Kenntniss und entnahm an demselben Tage Blutproben sowie Harn; beides in der bei Fall II (S. 543) angegebenen Weise. Die mikroskopische Untersuchung des Harnsedimentes ergab zahlreiche grosse Drusen von Tyrosinkrystallen, ferner Cylinder und zahlreiche Nierenepithelien. Dazwischen fanden sich haufenweise meist doppelgliedrige Kurzstäbchen mit stark gefärbten Polen und transparentem Zellleibe (die letztere Erscheinung hier besonders markant), allerdings waren die Organismen auffallend klein, vgl. Taf. III, Fig. 2. Aussaat wurde aus Blut auf Glycerin-Agar (Brütschrank) und auf Gelatine (Zimmer) vorgenommen. Aus dem Harn wurden nach Absetzen aus dem Sediment Gelatineplatten angelegt. Am 7. September wurde abermals eine Harnprobe entnommen und auf Gelatine gebracht. Sämmtliche am 3. September angelegten Culturplatten blieben steril.

Es ist hier also der Versuch, die Mikroorganismen aus dem Harn zu züchten, fehlgeschlagen, obgleich dieser dieselben reichlich enthielt. Soweit indessen das morphologische Verhalten einen Schluss gestattet, bin ich geneigt, die im Harn gesehenen Organismen für identisch mit den in den zwei ersten Fällen auch durch das Culturverfahren gewonnenen anzusehen; dieselben scheinen aber im Harn zur Zeit der Culturversuche schon abgestorben gewesen zu sein.

In demselben Sommer 1890, in welchem die Erkrankungsfälle II und III zur Beobachtung kamen, traten noch zwei weitere auf, wovon der eine tödtlich endete. Leider entging mir die Möglichkeit, diese beiden Fälle in Untersuchung zu nehmen, da ich während ihres Verlaufes von Ulm

abwesend beim internationalen medicinischen Congress in Berlin war. Durch einen bedauerlichen Irrthum wurden auch die zur späteren Untersuchung bestimmten aufbewahrten Organtheile vor meiner Rückkehr vernichtet. Der Vollständigkeit wegen mögen aber wenigstens die Krankengeschichten und besonders das Sectionsergebniss hier mitgetheilt werden.

Fall IV.

Fussartillerist Br. Erkrankte am 2. August 1890 plötzlich mit heftigem Frost und Hitze, Husten und Erbrechen. Als Ursache giebt er Erkältung bei einem Bivak (Belagerungsübung?) an; in der Donau will er nur einmal, und zwar vor drei Wochen gebadet haben. Am 3. August Aufnahme in's Lazareth. Temperatur 40·3°. Heftiger Schüttelfrost; Halsschmerzen; Gaumenbögen stark geröthet, Tonsillen geschwollen. 4. August Temperatur 39·2°. Kopfschmerzen, Brechneigung, pleuritisches Reiben rechts. 5. August Temperatur 39·4°. Urin eiweisshaltig. Sputum theilweise blutig gefärbt. 6. Aug. Temp. 39·1°. 7. Aug. Temp. 39·0°. Schmerzen auf der Brust, in den Schultern und Knieen, Druckempfindlichkeit in beiden Waden. Leichter Icterus (am vierten Tage). 8. August Temp. 38·7°. Starkes Mattigkeitsgefühl, heftige Schmerzen in beiden Waden. Milz beträchtlich vergrössert. Der Urin enthält Gallenfarbstoff, Eiweiss, Cylinder. Stuhl geformt, entfärbt. 10. Aug. Fieberabfall. 11. Aug. Etwas Diarrhoe. 14. Aug. Icterus im Rückgang; noch deutlicher Milztumor. Von da ab langsame Reconvalescenz. 19. September geheilt entlassen.

Fall V.

Pionier L. Erkrankte am 4. August 1890 an Frost, Hitze und Kopfschmerzen. Aufnahme in's Lazareth an demselben Tage. Weiss keine Ursache anzugeben; hat in letzter Zeit täglich in der Schwimmschule gebadet. Temperatur 40·0°. Gaumenbögen leicht geröthet, Tonsillen geschwollen, ohne Belag. 5. Aug. Temperatur 39·6°. Schmerzen in beiden Kniegelenken. 6. Aug. Temperatur 38·1°. Starkes Nasenbluten. Kein Milztumor. 7. Aug. Temperatur 39·3°. Wiederholtes Nasenbluten. Druckempfindlichkeit beider Waden. Icterus. Lebergegend nicht druckempfindlich. Leber nicht vergrössert. 8. Aug. Milz wenig vergrössert. Urin stark eiweisshaltig. 9. Aug. Temperatur 37·7°. Icterus stärker, Stuhl grau. Schmerzhaftigkeit der Waden, besonders beim Beklopfen. Kein Nasenbluten mehr; Nacht ruhig, Puls kräftiger. Mittags 1 Uhr plötzlicher Collaps und Tod.

Obductionsbefund: Haut ausgesprochen icterisch, besonders die Conjunctiva, Leber nicht vergrössert, auf dem Durchschnitt von braunrother Farbe, auffallend speckigem Glanz, blutarm, der acinöse Bau kaum erkennbar. Milz vergrössert (10 : 16 cm). Die Nierenkapsel beiderseits fast überall mit der Niere selbst verwachsen. Beide Nieren bedeutend vergrössert. Beim Durchschnitt zeigt sich die Rindensubstanz sehr stark verbreitert und geschwollen. Die Pyramiden braunroth, in einer Pyramide der linken Niere

ein umfangreiches Blutextravasat. Dünn- und Dickdarm, sowie Magen stark mit Gasen gefüllt, die Serosa glatt, keine Auflagerungen; Magen- und Darmschleimhaut überall normal, keine Schwellung der Mesenterialdrüsen oder Peyer'schen Plaques.

In den folgenden im Sommer 1891 aufgetretenen Fällen wurden wiederum bakteriologische Untersuchungen von Blut und Harn ausgeführt und Fall IX, welcher tödtlich verlief, konnte einer systematischen bakteriologischen Verarbeitung unterworfen werden.

Fall VI.

Grenadier B. Erkrankte am 11. Juli 1890 mit Kopfschmerz, Schwindel, Mattigkeit und Gliederschmerzen. Aufnahme in's Lazareth am 12. Juli 1891. Temperatur 38·7°. Ursache unbekannt; hat vom 28. Juni bis 2. Juli dreimal in der Donau gebadet, nachher nicht mehr. Civilberuf: Metzger. Hochgradiges Schwindelgefühl; Patient schwankt beim Aufsitzen im Bett. Die Leberdämpfung überragt den freien Rippenrand in der Mammillarlinie um zwei Fingerbreiten. Milz scheint etwas vergrössert. 16. Juli Temperatur 40·1°. Icterus. 17. Juli Temperatur 37·8°. Icterus bedeutend stärker. Stuhl fast völlig entfärbt. Im Harn Gallenfarbstoff aber kein Eiweiss. Fieberabfall. Langsame Reconvalescenz; der Harn bleibt dauernd frei von Eiweiss.

In diesem Falle entnahm ich am 18. Juli Blutproben aus der Fingerkuppe und beschickte damit schräg erstarrtes Glycerin-Agar (Brütschrank) und Gelatineplatten (Zimmer). Desgleichen fing ich Harn in sterilem Erlenmeier'schen Kölbchen auf und machte von demselben gleichfalls Aussaaten auf Glycerin-Agar und Gelatine. Auf den mit Blut beschickten Agarflächen wuchsen nur in einem Röhrchen einige Colonieen von Diplokokken, welche gegen einander abgeplattet erschienen, offenbar eine Verunreinigung, in den Glycerin-Agar-Culturen aus Harn dagegen waren bei Brüttemperatur schon nach 24 Stunden die Culturflächen mit zarten Colonieen bedeckt. Dieselben erwiesen sich als aus lebhaft beweglichen meist zu zweien gelagerten Bacillen bestehend, welche in der Mitte eine helle Lücke aufwiesen und an den Enden abgerundet waren. Sie färbten sich schlecht mit Gentiana, gut dagegen mit Löffler's Methylenblau unter Erwärmen, doch erschienen sie hierbei ziemlich klein; grösser sah man sie bei Färbung mit Carbolfuchsin mit Erwärmen; hierbei verschwand auch die Lücke. Die Form der Bacillen erschien häufig beinahe völlig kreisrund, sodass man auf den ersten Blick sehr geneigt sein konnte, dieselben für Kokken anzusehen, doch fanden sich in Klatschpräparaten ganz unzweifelhafte Bacillen oft mitten zwischen die scheinbaren Kokken eingelagert, wie dies aus dem in Taf. IV, Fig. 1 abgebildeten Klatschpräparate zu ersehen ist.

Auf den Gelatineplatten fanden sich anfänglich Colonieen vom Aussehen wasserheller Tröpfchen, welche bei schwacher Vergrösserung kreisrund und dunkelgelb erschienen, zuweilen mit concentrischer Schichtung (Choleratypus), zuweilen auch unregelmässig eingebuchtet; nach 2 Tagen war zwar keine eigentliche Verflüssigung von den Colonieen aus eingetreten, dagegen war die ganze Gelatine zähflüssig geworden und von den festen Colonieen aus hatten sich zahllose kleinste Schwärminseln über die ganze Gelatinefläche verbreitet. Die Oberflächencolonieen zeigten zarten, stark gebuchteten Belag und gingen zum Theil in den erwähnten Proteustypus über. Vielfach waren die Formen der Bacillen fast sämmtlich von kokkenförmiger Kürze, doch verriethen stets einzelne in den Colonieen liegende derbe Bacillen die eigentliche Natur der Organismen.

In diesem Falle war ich endlich in der Lage, die gewonnene Cultur sofort auf eine weisse Maus zu verimpfen und zwar benutzte ich hierzu eine im Brütschrank gewachsene Glycerin-Agarcultur; ich impfte eine Platinöse voll unter die Haut an der Schwanzwurzel. Nach etwa 20 Stunden war die Maus sichtlich krank: sie sass zusammengekauert, stellte die Haare, frass nicht, das rechte Auge war verklebt. Nach weiteren 24 Stunden Morgens war sie schwer krank; sie fiel um, wenn das Glas geneigt wurde, in welchem sie sass; beide Augen fest verklebt mit gelblichem Secret. Am Abend desselben Tages begann sie sich zu erholen, sie frass wieder und konnte sich etwas kräftiger auf den Beinen halten; die Augen waren noch verklebt. Am folgenden Morgen, also am dritten Tage nach der Impfung, war nur noch das rechte Auge verklebt und das Thier frass mit grosser Gier. Bei dem sichtlichen schweren Krankheitszustand, aber der offenbar bevorstehenden Heilung entschloss ich mich, die Maus durch Chloroform zu tödten. Obduction: Magen colossal gefüllt; Leber ganz auffallend blassgelblich. Milz sehr bedeutend vergrössert. Verfettung in der Leber nicht sehr deutlich, in der Niere dagegen sehr ausgesprochen. Die rechte Niere zeigt einen die Hälfte derselben einnehmenden gelben Herd (Infarkt?). In diesem massenhaft Bacillen und zwar ausgesprochen lange und gekrümmte Stäbchen; auch hier nicht sehr gross. In Milz, Lunge, Leber und Herzblut unsicherer Befund. Aus der erkrankten Niere war im Brütschrank auf Glycerin-Agar eine üppige Cultur sehr lebhaft (wie ein Mückenschwarm) beweglicher Bacillen gewachsen. Im gefärbten Präparat aus isolirter Colonie wurden kurze und lange, dickere und dünnere Bacillenformen, auch etwas geschlängelte, bunt durch einander vorgefunden. Schon die Glycerin-Agarcultur zeigte grünliche Fluorescenz: dieselbe Erscheinung trat auch bei den Gelatineplatten aus den Organen dieser Maus auf. Hier trat wieder

im Anfang der Choleratypus der geschlossenen Colonieen auf, während die Oberflächencolonieen einen sehr zarten, aber stark zerklüfteten Belag bildeten. Auf der zweiten Verdünnungsplatte fanden sich Colonieen mit echten typischen Proteusschnörkeln. Die Bacillen erschienen theils lang, theils kurz bis zur Kokkenform; die längeren häufig gekrümmt; sie färbten sich nur mangelhaft mit Gentianaviolett und waren überaus lebhaft beweglich.

Fall VII.

Fussartillerist B. Erkrankte am 13. Juli 1891 plötzlich während des Dienstes mit Frieren, Kopfschmerz, Schwindel und Durchfall. Temperatur 40·0°.

An den folgenden Tagen niedrigere Temperaturen, doch bestand der Durchfall und grosse Mattigkeit fort. Am 19. Juli wurde Gelbfärbung der Haut bemerkt und Patient deshalb in's Lazareth geschickt. Ursache der Erkrankung unbekannt. Patient ist Schwimmer und hat bis 11 Tage vor dem Beginn seiner Erkrankung fleissig in der Donau gebadet. Temperatur am Tage der Aufnahme Abends 38·9°; von da ab jeden Tag niedrigere Temperatur, bis am dritten Tage die Norm erreicht ist. Milzvergrösserung war niemals nachweisbar, auch keine Vergrösserung oder Empfindlichkeit der Leber. Der Icterus nahm so lange, wie die erhöhte Körpertemperatur bestand, zu. Der Harn enthielt Gallenfarbstoff, aber niemals Eiweiss. Stuhl dünn und ziemlich stark entfärbt. Nach einmonatlichem Lazarethaufenthalt geheilt entlassen.

Man konnte bei diesem Fall sehr im Zweifel sein, ob man es mit der catarrhalischen Gelbsucht oder mit der Weil'schen Krankheit zu thun habe, da Milzschwellung und Nierenaffection fehlten, nervöse Symptome sehr wenig hervortraten und überhaupt der Krankheitsverlauf ein sehr leichter war. Andererseits spricht der plötzliche Beginn mit hohem Fieber, die Art des langsamen Fieberabfalls und das wenigstens im Beginn geklagte Schwindelgefühl für Weil'schen Icterus. Es war also hier von besonderem Interesse, ob sich die bei den bisher untersuchten Fällen aufgefundenen Bakterien nachweisen lassen. Die Blutuntersuchung fiel auch hier, wie bisher stets, negativ aus. Aus Harn dagegen wurde auf Glycerin-Agar im Brütschrank eine Cultur erhalten, bei welcher es zunächst aussah, als ob dieselbe nur aus Kokken bestehe; nach längerem Suchen fanden sich aber auch zwischen den Kokken vereinzelte kurze Stäbchen liegen. Ausserdem erwiesen sich die Bakterien als unzweifelhaft beweglich. Die darauf folgende Untersuchung auf Gelatineplatten ergab ferner Folgendes: mit blossem Auge sieht man, besonders auf der zweiten Verdünnungsplatte, weit ausgebreitete, prächtig grün fluorescirende Oberflächencolonieen; daneben kleine geschlossene, in der Tiefe liegende, über welchen die Gelatine einsinkt; sind solche weiter fortgeschritten, so bilden

sie einen kreisrunden Verflüssigungskrater. Bei schwacher Vergrösserung zeigen die Oberflächencolonieen die feine Zeichnung wie Typhuscolonieen, unterscheiden sich aber von diesen durch ihre grünliche Farbe und den dichten Belag in der Mitte. Die kleineren geschlossenen Colonieen lassen die choleraähnliche concentrische Schichtung besonders deutlich erkennen. Die Bacillen besitzen die bisher als besonders charakteristisch geschilderte lebhafte Beweglichkeit, sie haben abgerundete Enden und aus einer und derselben Colonie findet man in jedem Ausstrichpräparate alle möglichen Form- und Grössenverhältnisse der Bakterien vor: besonders die Kokkenformen sind stark vertreten und zwar in den verflüssigenden Colonieen fast ausschliesslich; diese „Kokken" besonders können so klein werden, bezw. bei gewissen Färbungen (Methylenblau, Gentianaviolett) sich als so klein produciren, dass man es kaum für möglich halten sollte, dass sie dieselbe Abstammung besitzen wie neben ihnen liegende derbe, mehrfach gekrümmte Scheinfäden. Die letzteren sind in den frischen, nicht verflüssigenden Oberflächencolonieen sehr reichlich vertreten.

Mit der im Brütschrank gewachsenen Glycerin-Agarcultur aus Harn wurde wiederum eine Maus an der Schwanzwurzel geimpft. Sie starb nach 2 Tagen; es fand sich hochgradige Leberverfettung; der untere Dünndarm entzündet und hämorrhagisch; in demselben die Bacillen in reichlicher Menge, aber nicht in den Organen.

Fall VIII.

Dragoner F. Erkrankte am 24. Juli 1891 Abends mit Kopfschmerz, Uebelkeit und Schlingbeschwerden. Er glaubt, dass seine Erkrankung vom Schwimmen herkomme; zum letzten Mal habe er am 22. Juli in der Donau gebadet. Bei der Aufnahme in's Lazareth (am 25. Juli) Temperatur 39·5°. Leber und Milz nicht vergrössert. Am 27. Juli Temp. 40·1°. Klagen über Schmerzen in den Waden und Oberschenkeln. Schwindel beim Aufrichten. Am 28. Juli beginnender Icterus. Temperatur 39·2°. Am 29. Juli Temp. 38·3°; Icterus sehr deutlich; die Leberdämpfung überragt in der Mammillarlinie den Rippenbogen um 3 bis 4 Querfinger. Urin stark eiweisshaltig. Apathie bei freiem Sensorium. Am 30. Juli Temp. 38·4°. Am 31. Juli Temp. 38·8°. Milzvergrösserung beträchtlich; Lebervergrösserung geht zurück. Eiweissgehalt des Harns hat abgenommen. 1. Aug. am Rücken zahlreiche Petechien. Temperatur 37·8°. Am 2. Aug. Temperatur 37·6°; am 3. Aug. Temp. 38·9. Recidiv. 5. Aug. Eiweissgehalt wieder vermehrt. Während die Erscheinungen sich langsam bessern bleibt noch leichtes Fieber (38·0° bis 38·3°) bis zum 30. August bestehen. 3. Septbr. in Erholungsurlaub entlassen.

In diesem Falle war das Ergebniss der Culturversuche ein negatives: Zunächst wurden mit dem Harn unmittelbar zwei Mäuse, die eine sub-

cutan, die andere in die Bauchhöhle inficirt. Beide Mäuse blieben gesund. Ferner wurden mit dem Harn Glycerin-Agar und Gelatine beimpft; desgleichen auch mit aus der Fingerkuppe entnommenem Blute. Auf dem mit Blut beimpften Glycerin-Agar wuchsen nur einige Colonieen einer als Verunreinigung aufzufassenden, sich mit Gentiana sehr intensiv färbenden Kokkenart; in der Cultur aus Harn auf Glycerin-Agar fanden sich einige gelbliche Colonieen; dieselben bestanden anscheinend aus Kokken, doch waren dieselben mit Stäbchen vermischt. Es wurde daher aus dieser Cultur eine Maus an der Schwanzwurzel geimpft, diese blieb aber gesund; auf den aus derselben Cultur angelegten Gelatineplatten wuchs nichts Charakteristisches.

Es ist möglich, dass die mit Stäbchen vermischten Kokken in der Cultur aus dem Harn die gesuchten Organismen waren, aber das negative Resultat des Thierversuches und der Weiterzüchtung spricht dagegen. Als Ursache dieses Misserfolgs ist mir das Wahrscheinlichste, dass die Untersuchung zu spät stattgefunden hatte, nämlich erst am 31. Juli, da mir vorher nichts von der betreffenden Erkrankung bekannt geworden war.

Fall IX.

Grenadier W. Fühlte sich am 1. Aug. Nachmittags unwohl, so dass er sich auf's Bett legte. Am 2. (Sonntage) Morgens bekam er Erbrechen. Er genoss an diesem Morgen nichts, nahm dann das Mittagsessen aus der Menage ein, trank im Verlauf des Mittags zwei Glas Bier in der Stadt ohne etwas zu essen und kehrte schon am Mittag in die Kaserne zurück, wo er sich wieder zu Bett legte. Am 3. August hatte er Stadturlaub und wollte Erdarbeiten verrichten, war aber dazu nicht im Stande, sondern legte sich in der Nähe des Arbeitsplatzes auf einer Wiese einige Stunden nieder, hoffend, dass es bald besser werde. Am Nachmittag kehrte er wieder in die Kaserne zurück mit der Klage, er fühle sich unwohl, weshalb ihm erlaubt wurde, sich wieder auf's Bett zu legen, bis es ihm besser würde. In der Nacht auf den 4. August Morgens 1 Uhr auf dem Wege zum Abort brach er ohnmächtig zusammen, so dass er schwer auf Gesicht und Knie stürzte. Der herbeigerufene Arzt fand ihn im Collaps mit starker Cyanose und Dyspnoe und kaum fühlbarem Puls. Aetherinjectionen und Verbringung in's Lazareth. Der Puls besserte sich nun etwas, er betrug 148 Schläge. Temper. $40 \cdot 8^0$ im Rectum bei eiskalten Extremitäten. Patient hatte mehrere diarrhöische Stühle unter sich gehen lassen, war apathisch und somnolent, gab aber auf Fragen Antwort, wenn auch mit etwas gestörter Sprache; Pupillen ungleich, reagiren aber gut auf Licht. Bezüglich der Ursache seiner Erkrankung gab er wiederholt und sehr bestimmt an, er habe am 1. d. M. eine sogen. „schwarze Wurst“ (eine Art Blutwurst) gegessen, welche stark gerochen und schlecht geschmeckt habe. Diese Angabe hat er dem gerufenen, wachhabenden Arzt in der Kaserne gemacht, dann demselben im Lazareth wiederholt und dort auch dem Stationsarzt mit

gleicher Bestimmtheit abermals wiederholt. Puls und Athmung besserten sich trotz der angewandten Reizmittel nicht; plötzlich 9 3/4 Uhr Morgens erfolgte unter einigen krampfhaften Zuckungen der Tod. Obduction 23 Stunden post mortem. Ueber dem linken Stirnlappen des Gehirns ein thalergrosser Bluterguss in die weichen Hirnhäute. Auf dem inneren Blatte des Herzbeutels in der Gegend der grossen Gefässe sind zahlreiche Hämorrhagieen von verschiedener Grösse; stecknadelkopfgrosse Blutpünktchen ziehen sich am rechten Vorhof und Ventrikel bis zur Herzspitze herab. Die Schleimhaut des Kehlkopfes, der Luftröhre und der grösseren Bronchien ist entzündlich geröthet und zeigt venöse Stauung. Die Leber von normaler Grösse, makroskopisch ohne Abnormität. Die Gallenblase mit braungelber Galle gefüllt. Milz gleichfalls nicht vergrössert, nur die Nieren überschreiten um Weniges die normalen Maasse.

Die Speiseröhre stark geröthet, die Magenschleimhaut zeigt in der Gegend des Pförtners in weiter Ausdehnung zahllose kleine Hämorrhagieen. Auf dem Gekröse sind ebenfalls an vielen Stellen stecknadelkopfgrosse Ecchymosen sichtbar. Die Blutgefässe des Dünndarms sind stark gefüllt, zwischen ihren Verästelungen sind zahlreiche Blutergüsse vorhanden. Die Peyer'schen Plaques sind nicht geschwollen. Die mikroskopische Untersuchung der Leber und Nieren ergab in frischen Schnitten hochgradige Verfettung der Zellen. In der Leber zeigte sich der acinöse Bau an vielen Stellen fast völlig verwischt, die Leberzellen mit grösseren und kleineren Fetttröpfchen angefüllt; auch in den Nierenschnitten fanden sich viele Zellen, welche dieselbe Fettinfiltration zeigten wie die Leberzellen. In der Milz wurden krankhafte Veränderungen des Gewebes nicht constatirt. Dagegen fanden sich in gefärbten Schnitten aus allen genannten Organen gelbe amorphe Pigmentschollen und Körner wie im Fall I, „Serg. M.", sowie kleinzellige Infiltrationen in das Parenchym dieser Organe.

Organstücke wurden in Alkohol gehärtet und alsdann in Schnitten auf Bakterien untersucht. Hier zeigte sich nun schon in den ersten Schnitten das ganze Gewebe der Leber, der Milz und der Nieren ganz massenhaft mit Bacillen durchsetzt; besonders in den Nieren konnte ich in jedem Schnitt ganze Blutgefässe von dicken Bacillen vollgestopft finden; daneben lagen die Organismen aber auch frei im Gewebe in unabsehbarer Menge, hier aber vorwiegend in „Kokkenform"; zuweilen auch in Haufen wie im Fall I. Die Abbildung Taf. I, Fig. 9 u. Taf. IV, Fig. 2 veranschaulicht diese Verhältnisse. Man erkennt hier deutlich eine morphologische Uebereinstimmung dieser Organismen mit denen, welche der Fall I kennen gelehrt hat. Die reichliche Menge der hier gefundenen Bakterien ermöglicht aber auch, in einem und demselben Schnitt den Wechsel in Form und Grösse, welcher diese Bakterien auszeichnet, zu constatiren und damit ihre Identität mit den durch das Culturverfahren gewonnenen mehr zu veranschaulichen.

Steht schon dieses Ergebniss der Schnitt-Untersuchungen in richtigem

Verhältniss zu dem foudroyant verlaufenen Krankheitsfalle, so zeigten sich auch die Resultate des Culturverfahrens und das Thierexperiment in vollem Einklang damit, so dass dieser Fall die bisher durch mancherlei widrige äussere Umstände unvermeidbar gebliebenen Lücken, wie ich glaube, im Wesentlichen ausfüllte.

Sofort nach der Obduction wurden aus Leber, Milz und Nieren sowohl auf Glycerin-Agar als auf Gelatineculturen angelegt, erstere für den Brütschrank, letztere für Zimmertemperatur bestimmt. Zugleich wurden zweien Mäusen je ein Organstückchen aus Milz und aus Niere unter die Haut an der Schwanzwurzel gebracht. Schon am folgenden Tage waren auf allen Glycerin-Agarflächen überall dieselben Reinculturen gewachsen, die Agarflächen mit dichten feinen Tröpfchen übersät. Am zweiten Tage waren diese Colonieen zum Theil confluirt und zu einem dichten gelblichweissen Belage geworden; die Substanz des Agar hatte eine grünliche Fluorescenz angenommen und enthielt Gasblasen. Auch alle Gelatineplatten waren schon nach zwei Tagen mit Culturen einer einzigen Art dicht besät; dieselben präsentirten sich zunächst als feine wasserhelle Tröpfchen, welche bei schwacher Vergrösserung als meist kreisrunde, hellgelbe, stark granulirte Colonieen erschienen. Alsdann nahmen sie in exquisiter Weise den Choleratypus an, besonders die in der nächsten Umgebung der mit der Gelatine auf die Platte gebrachten Organstückchen gewachsenen Colonieen. Hier war auch etwas Verflüssigung angedeutet; die Gelatine weich, das Organstückchen kraterartig eingesunken; ausgesprochene Verflüssigung trat aber nirgends ein. Daneben fanden sich Oberflächencolonieen mit zarter schön gezeichneter Ausbreitung; stark gebuchtet. Im hängenden Tropfen erwiesen sich die Organismen, aus welchen diese Colonieen bestanden, als lebhaft bewegliche Kurzstäbchen von beträchtlicher Grösse, meist zu zweien gelagert mit abgerundeten Enden; im Innern Lückenbildung; dazwischen grosse Scheinfäden. In den Culturen auf Glycerin-Agar fanden sich im Wesentlichen dieselben Verhältnisse, doch waren hier nur Kurzstäbchen von Kokkenform zu finden. Eine intensive Färbung der Bakterien gelang nur mittels erwärmtem Methylenblau oder Carbolfuchsin.

Aus der am 5. August aus der Leber angelegten Glycerin-Agarcultur wurden am 7. August zwei Mäuse inficirt und zwar erhielt die erste 0·1 ^{ccm} einer Bouillon-Aufschwemmung der Cultur in die Bauchhöhle, die zweite wurde in gewöhnlicher Weise subcutan an der Schwanzwurzel geimpft.

Die aus der Reincultur in die Bauchhöhle geimpfte Maus war am anderen Morgen todt. (Der Tod trat zwischen 12 und 16 Stunden ein.) Die Milz war bedeutend vergrössert; Leber und

Nieren zeigten beträchtliche Verfettung. In Ausstrichen fanden sich die Bacillen in Milz, Niere und Lungen massenhaft vor, im Herzblut waren sie nicht aufzufinden.

Drei Tage nach der Infection starb sodann die mit der Reincultur an der Schwanzwurzel geimpfte Maus. Milz um's Doppelte vergrössert; in den Lungen verschiedene pneumonische Herde, linke Niere gleichfalls sehr vergrössert. In Ausstrichen fanden sich hier die Bacillen auch im Herzblut, sowie in der Milz und Leber, besonders reichlich aber in der vergrösserten Niere. Es fiel hier besonders die Transparenz, die Färbung der Pole und die häufig gekrümmte Form, ausserdem aber auch die Verschiedenheit der Grösse der Bakterien auf. In den mit Carbolfuchsin hergestellten Präparaten erschienen viele Exemplare, doch nicht alle, mit einem ungefärbten Hofe umgeben; als eine eigentliche Kapsel möchte ich denselben jedoch nicht unbedingt ansprechen.

Am achten Tage nach der Impfung ging die erste der unmittelbar mit einem Organstück subcutan geimpften Mäuse ein. Milz um's Doppelte vergrössert. Leber mit weissen Punkten besetzt; bei mikroskopischer Beobachtung zeigt sie sich hochgradig verfettet: meist füllen kleinste Fetttröpfchen die Leberzellen an; dazwischen auch grosse Fetttropfen. In der Lunge viele hämorrhagische Herde. In den Nieren fettige Degeneration der Epithelien. In Milz, Nieren und Leber massenhaft die grossen gekrümmten Bakterien.

Die zweite, gleichfalls am 5. August mit einem Organstückchen subcutan geimpfte Maus ging nach 11 Tagen ein. Obduction: Leber mit einzelnen weissen Punkten besetzt; sehr brüchig. Die Milz fast um's Dreifache vergrössert. In den Lungen eine Anzahl pneumonischer Herde. Im Darm nichts Abnormes. Nieren nicht vergrössert. In der Milz die Bakterien in sehr typischer Form, aber nicht sehr reichlich; in der Leber ebenso; in den Nieren noch spärlicher. Leber hochgradig fettig degenerirt: kleine Fetttröpfchen besetzen die Zellen dicht. Im Herzblutausstrich finden sich keine Bacillen.

Es sind also hier sämmtliche Mäuse bei den verschiedenen Arten der Beibringung des Materials der Infection erlegen, und zwar stand der Tod der Thiere in einem richtigen Verhältniss zum Infectionsmodus, indem die mit Reincultur in die Bauchhöhle geimpfte Maus noch nicht ganz einen Tag, die mit Reincultur subcutan geimpfte nach drei Tagen und die mit Organstücken inficirten nach 8 und 11 Tagen zu Grunde gingen. Die Zeit zwischen Infection und Tod bewegt sich in diesen Versuchen in demselben Spielraum wie bei den bezüglichen Versuchen in Fall I, wo die erstgeimpfte Maus nach 13 Tagen, die später

in die Bauchhöhle inficirten Mäuse nach durchschnittlich 16 Stunden eingingen und wo von den beiden Tauben eine nach 16 Stunden, die andere nach 10 Tagen der Infection erlegen war.

Was die Culturen, welche ich aus den Organen dieser Mäuse anlegte, betrifft, so haben hier die auf Glycerin-Agar im Brütschrank gewachsenen sich völlig übereinstimmend gezeigt mit den unmittelbar aus den Organen der Leiche des betreffenden Mannes erhaltenen. Auf den Gelatineplatten haben sich eigenthümliche Verhältnisse ergeben. Zunächst war, wie erwähnt, auf den Platten, welche unmittelbar aus den Organen der menschlichen Leiche angefertigt waren, von Verflüssigung so gut wie nichts, oder doch höchstens nur an einer Stelle eine Andeutung bemerkt worden. Genau ebenso verhielten sich die Colonieen, welche aus der nach ca. 16 Stunden gestorbenen, mit Reincultur in die Bauchhöhle geimpften Maus erhalten worden waren; desgleichen diejenigen Culturen, welche von der die längste Zeit lebend gebliebenen, mit Organstück subcutan geimpften, stammten. Die Organe der zwei anderen Mäuse dagegen (beide waren subcutan, die eine mit Reincultur, die andere mit Organstück geimpft) ergaben bei der Plattenaussaat zwischen den nicht verflüssigenden Colonieen zahlreiche verflüssigende; auf einzelnen dieser Platten hatten manche Colonieen sehr das Aussehen von Proteus. Das letztere war aber nicht nur bei verflüssigenden, sondern auch bei nicht verflüssigenden Colonieen der Fall.

In allen Fällen aber war das mikroskopische Verhalten der Colonieen sowohl als auch der Bakterien selbst ein völlig mit allen bisherigen Culturen übereinstimmendes, und gerade diese Neigung dieser Bakterien, ein Peptonisirungsvermögen bald energisch zu bethätigen, bald in capriciöser Weise zu verleugnen, ist nach meinen Untersuchungen ein für dieselben besonders charakteristisches Verhalten, welchem wir noch in den nachfolgenden Untersuchungen wieder begegnen werden.

Schon lange war es den Militärärzten Ulms aufgefallen, dass die „Weil'sche Krankheit" nicht auch in der Civilbevölkerung zur Beobachtung kam. Wenn auch der Hauptgrund hiervon in gewissen speciell militärischen Verhältnissen zu suchen sein wird, worauf Hüeber die Aufmerksamkeit gelenkt hat, und was ich im Folgenden noch weiter werde darthun können, so spielte doch hierbei der Umstand mit, dass das Krankheitsbild noch neu, wohl hier und da mit dem gewöhnlichen katarrhalischen Icterus, in anderen Fällen vielleicht mit Typhus abdominalis zusammengeworfen wurde, wie dies ja anfänglich — allerdings mit gewisser Reserve — auch von Weil selbst geschehen ist. Seit Hüeber's und meinen Untersuchungen hat sich die Aufmerksamkeit der hiesigen

Aerzte diesem Gegenstande vielleicht etwas mehr zugewendet und so erhielt ich am 6. December 1891 die Mittheilung, dass im städtischen Krankenhaus eine Patientin mit den Symptomen der Weil'schen Krankheit aufgenommen worden sei.

Die Krankengeschichte, für deren gütige Mittheilung und Ueberlassung ich dem ordinirenden Arzte des städtischen Krankenhauses in Ulm, Hrn. Dr. Majer, sowie dem Assistenzarzte daselbst, Hrn. Dr. Baatz. zu Dank verpflichtet bin, ist kurz folgende:

Fall X.

B. S., Dienstmagd, erkrankte am 26. November 1891 plötzlich mit Frösteln, nachfolgendem Hitzegefühl und allgemeiner Mattigkeit. Ursache angeblich Erkältung. Weiterhin bekam sie Wadenschmerzen und Schluckbeschwerden. Aufnahme in's Krankenhaus: 29. November. Patientin ist leicht icterisch, die Zunge belegt; der weiche Gaumen stark geröthet (wie glacirt). Sensorium etwas benommen. Temperatur bei der Aufnahme 41·0°, fällt innerhalb der nächsten sechs Tage unter abendlichen Steigerungen staffelförmig bis zur Norm ab, um vom 10. Krankheitstage an nochmals sich zu erheben; nach drei weiteren Tagen mässigen Fiebers (38·4°—38·8°), dauernde Rückkehr zur Normaltemperatur. Der Harn enthielt Eiweiss und Gallenfarbstoffe. Beim Recidiv Zunahme des Icterus. Alsdann langsame Reconvalescenz; Entlassung 20. December.

Der am 6. December 1891 erhaltene frisch gelassene, eiweisshaltige Harn, in welchem sich schon nach einigen Minuten einiges Sediment absetzte, wurde sofort mikroskopisch untersucht und Culturen auf Glycerin-Agar (Brütschrank) und Gelatine (Zimmer) angelegt. Die mikroskopische Untersuchung ergab ein aus Nierenepithelien, Cylindern und Detritus bestehendes Sediment, in welchem sich bald zu zweien gelagerte, bald gekrümmte Stäbchen mit stark gefärbten Polen, manchmal nahezu Lückenbildung im Innern zeigend, in ziemlich beträchtlicher Menge vorfanden. Diesem Befunde entsprechend waren auch die Culturversuche. Die Röhren mit schräg erstarrtem Glycerin-Agar waren schon nach 24 Stunden mit zarten Colonieen, nach zwei Tagen mit einem dicken gelblich-weissen Belage bedeckt; die Substanz des Glycerin-Agar hatte eine grünliche Fluorescenz angenommen. Die Bouillonröhren zeigten nach zwei Tagen intensive gleichmässige Trübung ohne Bildung eines Häutchens. Auf den Gelatineplatten fanden sich geschlossene Colonieen von dem wiederholt beschriebenen Choleratypus, Oberflächencolonieen von Typhustypus, jedoch am Rande so stark gebuchtet, dass häufig Annäherung an Proteusfiguren zu Stande kam. Ausserdem fanden sich verflüssigende Colonieen mit scharfrandigem Verflüssigungstrichter und pallissadenförmig gestellter Randzone. Diese sämmtlichen verschiedenartigen Colonieen enthielten die-

selben sehr lebhaft wie ein Mückenschwarm beweglichen Organismen, welche sich mit Gentianaviolett schlecht färbten, nach Gram entfärbten, die Färbung mit Carbolfuchsin oder Löffler's Blau mit Erwärmen gut annahmen, und hier in einem und demselben Präparate derbe Bacillen, Diplobacillen, Scheinfäden, Kokkenformen in buntestem Wechsel erkennen liessen, kurz sämmtliche Merkmale der bisher beschriebenen Culturen darboten. Der Thierversuch gestaltete sich folgendermassen: mit der Glycerin-Agarcultur wurde eine Maus an der Schwanzwurzel geimpft, eine andere erhielt eine Bouillonaufschwemmung dieser Cultur in die Bauchhöhle. Die letztere Maus starb nach 22 Stunden. Bei der Section fanden sich die Hautgefässe stark injicirt, die Leber ziemlich blass, die ganze rechte Lunge und der linke Oberlappen entzündet; die Milz ziemlich vergrössert. Mikroskopisch zeigte sich die Leber hochgradig fettig degenerirt, mit zahllosen feinen Fetttröpfchen in den Zellen. Bacillen fanden sich am reichlichsten in den Nieren, gleichfalls sehr reichlich in der Milz, etwas spärlicher in der Leber und nur wenige in den Lungen und im Herzblut. — Die subcutan geimpfte Maus blieb am Leben.

Wir haben also in den vorstehend mitgetheilten Beobachtungen drei lethal verlaufene und obducirte Fälle der in Rede stehenden Krankheit kennen gelernt, von denen zwei bakteriologisch untersucht wurden. Betrachten wir zunächst, wie sich der pathologisch-anatomische Befund in diesen drei Fällen zu den wenigen bisher veröffentlichten verhält. Wir haben in unseren Fällen als wesentlichste Veränderungen kennen gelernt: Icterus (welcher besonders durch das in's Grünliche spielende Colorit schon während des Lebens das Bild eines Icterus gravis bot), blasse, fettig infiltrirte bezw. degenerirte Leber, Verwischung des acinösen Baues und kleinzellige Infiltrationen im Gewebe. Ferner Verfettung und trübe Schwellung der Nierenepithelien sowie auch hier kleinzellige Infiltrationen; acute parenchymatöse Nephritis; endlich grössere und kleinere Hämorrhagien in den verschiedenen Organen und schliesslich — zwar meist in mässigem Grade — den Begleiter aller schweren Infectionen: die Milzschwellung. Veränderungen am Darme wurden bei unseren drei Fällen nur in einem einzigen, hier aber sehr in die Augen fallend, beobachtet (Fall IX, Grenadier W.), doch hat es sich auch hier nur um starke Injection der Gefässe, zahlreiche Hämorrhagieen und oberflächliche Erosionen der Schleimhaut von der Speiseröhre bis zur Bauhin'schen Klappe hin gehandelt. Nicht unterlassen darf ich, besonders hervorzuheben, dass Veränderungen, wie

sie dem Abdominaltyphus zukommen, Geschwüre oder Infiltrationen der Peyer'schen Plaques, der solitären Follikel oder der Mesenterialdrüsen in unseren Fällen niemals zur Beobachtung kamen. Diese Befunde stimmen Punkt für Punkt überein mit den zwei von Nauwerck veröffentlichten Leichenbefunden, nur hat Nauwerck in seinem ersten Falle „kleine rundliche oberflächliche Geschwüre, das grösste 5—6 mm gross", beobachtet, auch fand er hier die Schleimhaut zellig infiltrirt, stellenweise nekrotisch. Bezüglich der Leber sagt Nauwerck: „es bietet sich ein Bild ähnlich der acuten gelben Leberatrophie. Vom normalen Gefüge der Leberzellenbalken kaum noch etwas zu sehen. Vielfach sind die Leberzellen zu einem körnig fettigen Detritus geworden .... auch die Epithelien der Gallengänge sind vielfach hochgradig verfettet. Von der acuten Leberatrophie entfernt sich das Bild insofern, als zahlreiche kleinere Herde von Leukocyten vorhanden sind; an anderen Stellen besteht eine mehr diffuse, aber sehr lockere Durchsetzung des Gewebes mit Leukocyten." In seinem zweiten Falle berichtet er: „Nieren vergrössert; auf der Oberfläche zahlreiche Hämorrhagieen. Leber: Läppchenzeichnung verwischt. Ausgedehnte albuminoide Trübung, Verfettung unter Bildung von Fettzellen und Nekrose der Leberzellen. Weiterhin sind besonders im Gebiete der stärker entarteten (Leber-)Läppchen zahlreiche entzündliche leukocytäre Infiltrationsherde vorhanden. In den Nieren die Epithelien der Rinde theils albuminoid getrübt, theils verfettet oder nekrotisch. Darm bietet nichts besonderes." doch hat Nauwerck hier, wie leider auch ich in meinen Fällen, die mikroskopische Untersuchung des Darms unterlassen. Da sich aber in Nauwerck's erstem Falle immerhin nennenswerthe Veränderungen des Darms erst bei der mikroskopischen Untersuchung herausgestellt haben, so wäre gewiss bei künftigen Fällen diese Untersuchung stets auch noch auszuführen. Ein weiterer tödtlich verlaufener und obducirter Fall wurde von Brodowski und Dunin veröffentlicht; der Befund war folgender: Schleimhaut des Rachens, Kehlkopfs, der Trachea und dickeren Bronchien geröthet, leicht geschwollen, stellenweise mit kleinen dunkelrothen, von capillären Blutextravasaten herrührenden Flecken bedeckt. Lungen stark hyperämisch; man fühlt viele milzartige Verdichtungen, die sich leicht zerquetschen lassen. Bronchialdrüsen bedeutend vergrössert, erweicht, röthlichgrau. Milz um das Fünffache vergrössert; kleine Blutextravasate in derselben. Nieren fast zweimal grösser. Auf der Schleimhaut des Magens und Darmcanals nichts besonderes. Die Mesenterialdrüsen, ebenso die Lymphdrüsen am Halse und an den Schenkelbeugen vergrössert, erweicht, grauroth.

Mikroskopisch fanden sich: kleinzellige Infiltration in Lungen, Leber, Milz und Nieren. In den peripheren Zellen einiger Leberläppchen Fettinfiltration. In den Harncanälchen Blutextravasate; die Epithelzellen gequollen und getrübt.

In diesem Falle, welcher auch klinisch ganz unzweifelhaft dasselbe Krankheitsbild geboten hatte wie unsere und Nauwerck's Fälle, herrscht in anatomischer Beziehung so vollkommene Uebereinstimmung mit den genannten, dass mir die einzige nicht zusammenpassende Erscheinung, die Erkrankung sämmtlicher Lymphdrüsen, insofern nicht in's Gewicht zu fallen scheint, als, wie gleich nachher erwähnt werden soll, für diese Abweichung die Erklärung durch die bakteriologische Untersuchung sich gefunden hat.

Sehen wir von der nur in Brodowski's Fall beobachteten Lymphdrüsenerkrankung vorläufig ab, so haben wir in den hier zusammengestellten sechs Fällen ein Bild kennen gelernt, welches nunmehr, wie ich glaube, der anatomischen Einheit nicht mehr ermangelt. Allerdings besitzt dasselbe mit demjenigen, wie es bei Gelbfieber sowie bei der acuten gelben Leberatrophie gefunden wird, die grösste Aehnlichkeit und scheint mir die bei Nauwerck's und meinen Fällen beobachtete kleinzellige Infiltration zur definitiven Scheidung dieser Processe kaum ausreichend. Nur die ätiologische Erforschung dieser drei Krankheiten kann hier Licht schaffen.

Auf Mikroorganismen wurde bis jetzt untersucht von Nauwerck,[1] Goldschmidt[2] und von Brodowsky und Dunin.[3] Von den beiden erstgenannten wurde die Untersuchung anscheinend nur mikroskopisch, ohne Anwendung des Culturverfahrens ausgeführt, die letzteren Autoren haben auch Züchtungsversuche gemacht. Nauwerck hat in seinem ersten Falle in der Darmschleimhaut einen positiven Befund gehabt, den er folgendermassen schildert: „Innerhalb des nekrotischen Gewebes und in den angrenzenden Theilen der Schleimhaut liegen Ballen von Spaltpilzen, die schon bei ganz schwacher Vergrösserung leicht erkennbar sind. Die kleinen Haufen liegen zum Theil innerhalb der Drüsenlichtung, zum Theil im Schleimhautbindegewebe, wie es scheint manchmal in erweiterten Lymphgefässen, die grösseren Zooglöamassen lassen bestimmte räumliche Beziehungen nicht mehr erkennen. Weitaus die meisten Ansiedelungen

[1] Nauwerck, Zur Kenntniss der fieberhaften Gelbsucht. *Münchener medicin. Wochenschrift.* 1888. Nr. 35.

[2] Goldschmidt, Ein Beitrag zur neuen Infectionskrankheit Weil's. *Deutsches Archiv für klinische Medicin.* Bd. XL.

[3] Brodowsky und Dunin, Ein Fall der sogen. Weil'schen Krankheit mit lethalem Ende. *Ebenda.* Bd. XLIII.

bestehen aus sehr kleinen kurzen, nur ausnahmsweise etwas längeren und schlankeren ziemlich plumpen Bacillen, deren Enden abgerundet und meist intensiv gefärbt sind, während die Mitte häufig nahezu farblos geblieben ist. Die Bacillen sind hier und da zu zweit angeordnet, längere Ketten fehlen; nicht selten erkennt man beginnende Quertheilung.

Die Abgrenzung der Ballen ist keine ganz scharfe, indem sich die Anordnung an der Peripherie lockert und man einzelne Bacillen in der Nähe derselben verstreut nachweisen kann. Die Bacillen färben sich schwer und erscheinen auch an Präparaten, welche 24 Stunden in Löffler's alkalischer Methylenblaulösung behandelt und nachher mit Alkohol entfärbt wurden, verhältnissmässig blass gefärbt; an Schnitten, welche aus der gleichen Stelle des Darmes stammten und nach der Gram'schen Methode behandelt wurden, liessen sich diese Bacillenansiedelungen nicht nachweisen."

Goldschmidt hat in einem Falle, der günstig verlaufen ist, den Harn mikroskopisch untersucht und darin Cylinder gefunden, welche mit Kurzstäbchen dicht besetzt waren.

Brodowski und Dunin berichten, dass sie zwar zwischen den kleinzelligen Infiltrationen (in welchen Organen?) vergrösserte Zellen gefunden haben, deren Körper mit Mikrokokken angefüllt war, dass aber die mit Milzpartikeln geimpfte Gelatine und Agar steril geblieben seien. Von den Lymphdrüsen dagegen bekamen sie nur Staphylococcus albus. Weitere Kulturversuche sind anscheinend nicht gemacht worden.

Niemand wird im vorliegenden Falle den Staphylococcus als den Erreger dieses merkwürdigen tödtlich verlaufenen Krankheitsfalles ansehen wollen, auch den Autoren selbst liegt eine solche Annahme offenbar fern; demgemäss ist der vorliegende Fall dahin zu beurtheilen, dass hier das bakteriologische Resultat in Bezug auf Entdeckung des Krankheitserregers ein negatives gewesen und dass durch das Culturverfahren nur eine die Lymphdrüsenerkrankung erklärende secundäre Staphylokokkeninvasion nachgewiesen worden ist.

Während einerseits dieser negative Fall ebenso wenig gegen als für eine Uebereinstimmung mit meinen Untersuchungen spricht und der Befund von Goldschmidt eine Vergleichung mit den meinigen nicht eingehend genug zulässt, hat andererseits Nauwerck in vorstehend wiedergegebener Schilderung die von ihm gesehenen Bacillen in einer Weise beschrieben, dass ich in derselben kein Wort zu ändern brauchte, um die von mir in Schnitten gesehenen Bakterien zu beschreiben und dass meine in Figur 1 und 14 gegebenen Abbildungen füglich auch als Illustrationen für Nauwerck's Beschreibung des Aussehens und der Lagerung dieser Bacillen angesehen werden dürften. Hiermit soll selbstverständlich nicht

mehr gesagt sein, als dass es mir wahrscheinlich ist, dass Nauwerck in den Darmschnitten dieselben Organismen gesehen hat, welche ich in den Organen der zwei von mir untersuchten lethal verlaufenen Fälle in Schnitten gefunden, durch das Culturverfahren isolirt und auf Thiere verimpft habe.

Was die Lagerung der von mir aufgefundenen Bakterien im Gewebe betrifft, so zeigt ganz besonders ein Blick auf Figur 14, wo ein mit den Bacillen vollgestopftes Blutgefäss an der Stelle seiner Verästelung durch den Schnitt längs getroffen ist, dass es sich hier um Parasiten handelt, welche während des Lebens dahin, wo sie jetzt liegen, gebracht worden sind. An dem Schnitte Figur 1, wo die Bakterien in dichtem Haufen beisammen liegen (welcher auch ähnlich, wie dies Nauwerck beschreibt, schon bei schwacher Vergrösserung leicht zu finden ist), und wo sich von diesem Haufen aus einzelne Bacillen nach verschiedenen Richtungen zerstreut umhergelagert finden, ist es nicht wohl zu entscheiden, ob dieselben hier innerhalb oder ausserhalb von Gefässen liegen. Durch die Untersuchung sehr zahlreicher Schnitte bin ich zu der Ueberzeugung gelangt, dass meine Bakterien vielfach auch ausserhalb der Gefässe liegen.

Aus dem Blute konnte ich meine Bakterien niemals züchten; ich muss indessen hervorheben, dass ich Blutuntersuchungen am Lebenden in den lethal verlaufenen Fällen niemals ausgeführt habe, dass mir ferner zur Untersuchung bei den günstig verlaufenen Fällen stets nur die minimale Menge des aus der Fingerkuppe auf einen Nadelstich entleerten Tropfens zur Verfügung stand und dass endlich auch selbst in dem ersten tödtlich verlaufenen Falle die Bakterien relativ sehr spärlich gefunden wurden. Fälle, wo sie im Blute in solcher Menge vorhanden sind, wie in Fall IX, dürften wohl sehr selten sein.

Bedeutungsvoller, und wie ich glaube, namentlich diagnostisch wichtig, ist die Auffindung der Bakterien im Harn des Lebenden. In 4 der 6 in dieser Richtung untersuchten Fälle habe ich die Bakterien unzweifelhaft gefunden und durch Züchtung in meinen Besitz bekommen; im fünften Falle fand ich sie nur mikroskopisch im Harnsediment, während der Culturversuch fehlschlug, und im sechsten Falle waren sie wahrscheinlich in der Glycerin-Agarcultur vorhanden, aber hier gelang ihre Isolirung nicht.

Die Thierversuche an Mäusen erwiesen sich, soweit die äusseren Umstände solche zuliessen, bezw. rechtzeitig zuliessen, in den lethal verlaufenen Fällen zuverlässig. Insbesondere haben dieselben im Falle IX sehr exacte Resultate ergeben. Weniger zuverlässig waren die Experimente, wo die aus dem Harn der Kranken gewonnenen Culturen auf Thiere übergeimpft wurden: in den 4 Fällen, in welchen ich Reinculturen aus dem

Harn erhalten hatte, wurde je eine Maus geimpft und zwar in Fall II erst nach 6monatlichem Weiterzüchten, mit Culturaufschwemmung in die Bauchhöhle; das Ergebniss war, wie erwähnt, negativ (vgl. Seite 546); dieser Fall dürfte wegen des langen Zeitraums ausser Betracht zu bleiben haben. Die aus Cultur von Fall VI, an der Schwanzwurzel geimpfte Maus war schwer krank und wurde durch Chloroform getödtet; sie erwies sich, wie beschrieben, schwer inficirt und würde an der Nierenaffection ohne Zweifel noch gestorben sein. Aus Fall VII starb die subcutan geimpfte Maus nach 2 Tagen und endlich im Fall X starb die in die Bauchhöhle geimpfte Maus nach 22 Stunden, die subcutan geimpfte zeigte keine Krankheitserscheinungen. Dass es sich bei diesen Fällen um einen geringeren Virulenzgrund der Bakterien gehandelt hat, ist nicht unwahrscheinlich, waren es doch gerade die leichteren Fälle, welche in dieser Weise zur Untersuchung gelangten und galt ja bisher die Weil'sche Krankheit auch für den Menschen als eine relativ leichte, nicht zum Tode führende Infectionskrankheit.

Fragen wir nun, wie sich der anatomische Befund bei den Versuchsthieren zu demjenigen beim Menschen verhält, so ist eine Uebereinstimmung unverkennbar. Zwar fehlte Icterus sowohl bei den Tauben als bei den Mäusen, andererseits war aber die Verfettung der Leber und namentlich der Nieren eine so regelmässige und so auffallende Krankheitserscheinung, dass diese mir eine sehr wesentliche Uebereinstimmung mit unseren Leichenbefunden darzuthun scheint. Ferner waren auch öfters kleine Hämorrhagieen und Nekrosenherde beobachtet und endlich ziemlich häufig eine Enteritis mässigen Grades (auch bei subcutan geimpften Mäusen); endlich war eine beträchtliche Milzschwellung regelmässig vorhanden: Auf zwei Erscheinungen will ich hier bezüglich der Diagnose bei den Versuchsmäusen noch aufmerksam machen; einmal, dass die Mäuse sehr regelmässig eine Conjunctivitis mit eitriger Verklebung der Augenlider bekommen und zweitens, dass sie im Tode stets eine sehr charakteristische Haltung haben, ähnlich wie dies bei Mäusesepticämie beobachtet wird. Die Abbildung Taf. I, Fig. 10 giebt diese Stellung wieder.

Fasse ich alles Vorstehende zusammen, so glaube ich, dass ich in den hier beschriebenen Bakterien, welche ich in zwei tödtlich verlaufenen Fällen in Schnitten aus den Organen in charakteristischer Anordnung gefunden habe, und welche ich in Reinculturen sowohl aus den Organen der Leichen, als auch aus dem Harn der Lebenden züchten und auf Thiere erfolgreich unter Erzeugung von der Weil'schen Krankheit ähnlichen Veränderungen verimpfen konnte, die Erreger dieser Krankheit in Händen habe.

Auf die Frage: waren diese Bakterien in allen untersuchten Fällen zu finden? kann ich antworten: in keinem der untersuchten Fälle haben sie bestimmt gefehlt; nur zweimal gelang mir der Nachweis aus dem Harn nicht mit Sicherheit; übrigens darf die Forderung, dass sie im Harn regelmässig gefunden bezw. lebend gefunden werden müssen, vorläufig noch gar nicht gestellt werden.

Ob diese Bakterien auch bei anderen Krankheitsprocessen vorkommen mögen, kann ich noch nicht sagen. In einem Falle von unzweifelhaftem gewöhnlichen catarrhalischen Icterus, welcher ohne Fieber, ohne Eiweissgehalt oder Sedimentirung des Harnes verlief, habe ich den Harn wie in den bisherigen Fällen in sterilem Gefässe aufgefangen und auf Gelatine und Glycerin-Agar zur Aussaat gebracht: alle Nährsubstrate blieben steril. Im Uebrigen wird die Frage über die Stellung dieser Bakterien und ihr sonstiges Vorkommen im Folgenden noch näher zu erörtern sein und hier wäre zunächst auf dasjenige einzugehen, was über die Entstehung des fieberhaften Icterus in ätiologischer bezw. epidemiologischer Richtung bisher schon bekannt geworden ist, und dabei wäre zu untersuchen, wie sich diese Erfahrungen zu meinen Ergebnissen verhalten.

Meine Untersuchungen haben ergeben, dass es sich bei den Erregern dieser fieberhaften Gelbsucht um eine pathogene Proteusart handelt, also um eine derjenigen Bakterienarten, welche mit den Fäulnissvorgängen in innigster Beziehung stehen, um eine Bakterienart, von welcher gesagt werden kann, dass mindestens für ihre nächsten Verwandten alle Fäulniss ihr wahres Element ist. Diese Thatsache stimmt in überraschender Weise überein mit den bisher bezüglich der muthmasslichen Krankheitsursache gemachten Beobachtungen. Da ist zunächst die Thatsache zu erwähnen, auf welche zuerst Fiedler aufmerksam gemacht hat, dass die Krankheit in überwiegender Häufigkeit in der heissen Jahreszeit vorkommt. Von seinen 13 Fällen kamen 3 im Juni, 3 im Juli, 3 im August, 3 im October und 1 im November vor. Im Anschluss an diese Beobachtungen gebe ich nachstehend eine Uebersicht über die Vertheilung unserer in der Ulmer Garnison beobachteten Fälle von 1885 bis 1891, bezüglich Jahreszeit, Truppentheil und Ausgang der Krankheit.

Jahr	Truppentheil	Zugang im Lazareth	Abgang als
1885	Pionier	17./6.	geheilt
	Pionier	18./6.	..
1886	—	—	—
1887	Pionier	15./7.	geheilt

(Fortsetzung.)

Jahr	Truppentheil	Zugang im Lazareth	Abgang als
	Pionier	11./8.	„
	Dragoner	10./8.	„
	Grenadier	11./8.	„
1888	—	—	—
1889	Pionier	11./6.	†
	Pionier	6./7.	geheilt
	Grenadier	15./6.	„
	Pionier	8./7.	„
	Pionier	29./8.	„
1890	Pionier	22./6.	„
	Fussartillerist	3./8.	„
	Pionier	4./8.	†
	Pionier	1./9.	geheilt
1891	Grenadier	12./7.	geheilt
	Fussartillerist	19./7.	„
	Dragoner	25./7.	„
	Grenadier	3./8.	†

Diese sämmtlichen 19 Erkrankungen fallen also in die Monate Juni bis September und zwar 5 auf den Juni, 6 auf den Juli, 7 auf den August und eine auf den (1.) September. Der einzige Fall, welcher in der Civilbevölkerung beobachtet worden ist, fiel auf Anfang December. Unter den 19 Erkrankten befanden sich 11 Pioniere, 4 Grenadiere, 2 Fussartilleristen und 2 Dragoner. Es muss hierbei erwähnt werden, dass von Pionieren und Fussartillerie in Ulm je 1 Bataillon steht, von Dragonern 3 Eskadronen, Grenadiere 3 Bataillone; die 3 Bataillone des Regiments 124 und das Feldartillerieregiment haben kein Contingent zu der Krankheit geliefert; auch die auf dem rechten Donauufer garnisonirenden bayrischen Truppentheile sind verschont geblieben. Im Verhältniss zur Kopfstärke der Truppentheile tritt also das Vorherrschen der Krankheit unter den Pionieren noch schärfer hervor, und damit kehre ich nach dieser statistischen Abschweifung zur Besprechung der ätiologisch wichtigen Momente zurück.

Nächst der Fäulnissvorgänge fördernden hohen Temperatur hat gleichfalls Fiedler auf die Thatsache aufmerksam gemacht, dass 9 von seinen 13 Kranken als Metzgergehilfen im Dresdener Schlachthofe bis zum Tage ihrer Erkrankung thätig gewesen waren. Zwei der anderen Kranken haben anscheinend verdorbene Wurst gegessen. Ferner sind hier die zwei Fälle anzuführen, welche Stirl[1] mittheilt, und bezüglich

[1] Stirl, *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 1889. Nr. 39. S. 799.

deren er betont, dass sie Licht darüber verbreiten, dass der Verdauungstractus der Weg sei, auf welchem die Infection erfolge: Zwei Canalarbeiter stürzten in einen Jauchecanal und bekamen dabei Jauche in reichlicher Menge zu schlucken. Beide erkrankten unter den Symptomen des Weil'schen Icterus; der in Spitalbehandlung befindliche Arbeiter genas, der andere soll gestorben sein. Aehnliche Beobachtungen wurden auch von Ducamp[1] veröffentlicht: Bei Reinigung eines durch stark stinkende Stoffe verstopften Siels erkrankten die 6 dabei beschäftigten Arbeiter; 3 leichter an Magencatarrh, die drei anderen an den Symptomen des Weil'schen Icterus. Schliesslich gehören hierher die nunmehr umfangreichen Mittheilungen, welche das Baden in verunreinigtem Flusswasser als Ursache der Entstehung nicht nur des Abdominaltyphus und ähnlicher infectiöser Darmaffectionen, sondern auch des infectiösen Icterus beschuldigen. Zuerst haben Kirchner und Schaper[2] Fälle dieser Krankheit beschrieben und als muthmassliches ätiologisches Moment das Baden in der Oder (unterhalb Breslau) bezw. in der Ocker bei Braunschweig genannt. Alsdann hat Pfuhl[3] eine „mit Gelbsucht begleitete Typhusepidemie“ in bestimmter Weise mit der Aufnahme von verunreinigtem Elbewasser beim Baden bei Altona in Beziehung bringen können und schliesslich hat Hüeber[4] in seiner zweiten Publication über diesen Gegenstand unsere Ulmer Fälle unter denselben Gesichtspunkt gebracht und das Baden der Mannschaften der Garnison, bezw. die Wasserübungen der Pioniere in der Donau unterhalb der Stadt Ulm beschuldigt, zu diesen Erkrankungen Anlass gegeben zu haben; wenn er hierbei die Pfuhl'schen Fälle nicht als Fälle von Abdominaltyphus gelten lassen will, sondern dieselben der Weil'schen Krankheit zurechnet, so kann ich mich dieser seiner Auffassung und seinen Ausführungen nur anschliessen.

Es ist hier der Ort, auf die Veröffentlichung von Globig[5] einzugehen. Derselbe berichtet von einer Epidemie, welche sich bei einer in Lehe garnisonirenden Matrosen-Abtheilung im Sommer 1890 ereignete und deren Ursache gleichfalls mit grosser Bestimmtheit in dem Baden in verunreinigtem Wasser gesucht werden muss. Auf eine klinische Besprechung, ob Globig's Fälle mit der Weil'schen Krankheit identisch sind oder nicht, möchte ich hier nicht näher eingehen; manches spricht ja dafür, so besonders das Verhalten der Körpertemperatur, der Abfall derselben bis auf oder unter die Norm beim Fortbestehen schwerer Erscheinungen;

[1] Ducamp, Une petite epidemie d'ictère infectieux. *Revue méd.* 1890. Juin.
[2] *Deutsche militär-ärztliche Zeitschrift.* 1888. Hft. 5.
[3] A. a. O. Hft. 9.
[4] A. a. O. 1890.
[5] Globig, a. a. O. 1891. Hft. 7 u. 8.

andererseits glaube ich mich mit Globig darin in Uebereinstimmung zu befinden, dass das Fehlen von Icterus und Nephritis — der zwei wesentlichsten Symptome der Weil'schen Krankheit — gebietet, die in Lehe vorgekommenen Erkrankungen nicht in die Symptomengruppe der noch so wenig gekannten Krankheit einzureihen. Was Globig's bakteriologische Befunde, die in seinen fünf untersuchten Fällen im Darm in Reinculturen vorgefundenen lebhaft beweglichen, rasch wachsenden, auf gewöhnliche Art schlecht färbbaren Kurzstäbchen betrifft, so sprechen die eben angeführten Merkmale wohl für eine Uebereinstimmung mit den meinigen, auch zeigt der negative Blutbefund und das Verhalten des Thierexperiments noch weitere Uebereinstimmung, andererseits scheint Globig die pleomorphen Eigenschaften bei seinen Bakterien nicht beobachtet zu haben und gerade diese möchte ich als ein wesentliches Charakteristicum der von mir in dieser Arbeit beschriebenen Organismen betrachtet wissen.

Suchen wir also der Frage näher zu treten, ob wirklich das Baden in der Donau bei den Mannschaften der Ulmer Garnison für die Erkrankungen verantwortlich gemacht werden kann. Seit Hüeber auf diesen Zusammenhang aufmerksam gemacht hat, wurde in den späteren Krankheitsfällen auch anamnesisch versucht, in dieser Richtung Anhaltspunkte zu gewinnen. Bezüglich des ersten vorn beschriebenen Falles, welcher lethal endete und den Ausgangspunkt meiner Untersuchungen gebildet hat, wurde schon von mir seinerzeit in der Anamnese das Erkranken des Mannes auf der von Hüeber näher beschriebenen „Depotwache", welche hart an der Einmündung des mit städtischen Abwässern überladenen Armes der Blau in die Donau gelegen ist, festgestellt. Der Mann will auf dieser Wache nun zwar weder Wasser getrunken noch gebadet haben; mit was für Wasser das Glas, aus welchem er Bier trank, gespült wurde, konnte nicht in Erfahrung gebracht werden. Die Möglichkeit, dass er auf diesem Wege inficirt wurde, ist nicht ausgeschlossen, allerdings kann er auch schon vor jenem Wachdienst sich inficirt haben. Der als Fall II besprochene Unterofficier hat am 2. und 6. Juni in der militärischen Schwimmanstalt in der Donau gebadet und ist am 18. erkrankt. Hier müsste also, wenn die Donaubäder die Krankheit herbeigeführt haben, die Incubation 12 bis 16 Tage betragen haben. Pionier K. (Fall III) gab an, „dass er glaube, dass die Donaubäder zu seiner Erkrankung beigetragen haben". Fussartillerist Br. (Fall IV) hat 3 Wochen vor seiner Erkrankung in der Donau gebadet; dieser Fall wird also wohl nicht auf das Baden bezogen werden dürfen. Dagegen hat Pionier L. (Fall V, der tödtlich endete) bis zu seiner Erkrankung täglich in der Militärschwimmschule gebadet. Fall VI, Grenadier B., hat vom 28. Juni bis 2. Juli dreimal in der Donau gebadet und erkrankte am 11. Juni, also 9 Tage

nach dem letzten Bade. Fall VII, Fussartillerist B. hat bis 11 Tage vor seiner Erkrankung regelmässig gebadet. Fall VIII, Dragoner F., der auch selbst das Baden beschuldigt, hat bis 2 Tage vor seiner Erkrankung täglich gebadet. Fall IX gehört ätiologisch nicht hierher. Er hatte nicht in der Donau gebadet, dagegen hat er bestimmt angegeben eine verdorbene Wurst gegessen zu haben; dieser Fall würde sich also den von Fiedler beschriebenen anreihen. Fall X, das Dienstmädchen in einer Wirthschaft erkrankte ausserhalb der Badezeit; auch hier würde eher an eine Infection durch den Verkehr mit verdorbenen Lebensmitteln zu denken sein. Es sind also 7 von den 10 Erkrankten der Gefahr der Infection durch das Donauwasser ausgesetzt gewesen und während von den drei übrig bleibenden Fällen die beiden letzten eine andere Infectionsquelle ziemlich deutlich vermuthen lassen, bleibt nur einer (Fall IV) ohne muthmassliche Erklärung, während für die 7 anderen Fälle ausser der Infection durch die Donau keinerlei Ursache der Erkrankungen sich hat auffinden lassen. Es hat also das anamnastische Material die Verdachtsgründe, welche schon vorher sich auf die Donaubäder in der Militärschwimmschule und -Badeplatz gerichtet hatten, nur bestärken können. Worauf sich diese gegründet hatten, hat Hüeber[1] ausgeführt.

Dieser Verdacht konnte auf seine Berechtigung am sichersten geprüft werden durch eine bakteriologische Untersuchung des Reinheitsgrades der Donau und eine solche habe ich in Rücksicht auf die in Rede stehende Frage, bezw. zur Entscheidung, ob der militärische Badeplatz als gesundheitsschädlich zu betrachten sei, wiederholt vorgenommen und ich gebe im Folgenden die Resultate dieser Untersuchungen. Zunächst ist über die örtlichen Verhältnisse einiges vorauszuschicken, wobei ich auf die beiliegende Skizze (Taf. VII) verweise. Die Donau vereinigt sich unmittelbar oberhalb der Stadt mit der viel stärkeren reissenderen und reineren Iller, einem Bergstrom, welcher auf seinem Laufe verhältnissmässig nur wenige und kleine bewohnte Orte berührt und somit einer Verunreinigung nur wenig ausgesetzt ist. Die Stadt Ulm ist durchzogen von der Blau, einem kleinen rasch strömenden Flüsschen, welches in dem wegen seines prachtvoll blauen Wasserspiegels und seiner romantischen Lage viel besuchten Blautopf bei Blaubeuren entspringt. Die Blau, an ihrem Ursprung und in ihrem Oberlauf ein krystallklares kaltes Forellenwasser, nimmt schon von den zwischen Ulm und Blaubeuren liegenden Ortschaften manchen Unrath auf, ihre reichlichste Zugabe erhält sie aber in Ulm, wo sie theils zur Speisung der Festungsgräben verwendet wird, theils die Stadt in mehreren grösstentheils offenen Bächen durchzieht; ein Theil strömt in der Rasch-

[1] A. a. O.

heit, mit welcher das Wasser in die Stadt eintritt, weiter und treibt verschiedene Mühlen, ein anderer schleicht träge und dem Versumpfen nahe in den Stadtgräben der mittelalterlichen Reichsstadt dahin. Die hier auf der alten Stadtmauer stehenden, von der ärmeren Bevölkerung bewohnten Grabenhäuschen entleeren allen möglichen Unrath in die Blau. In anderen Stadttheilen münden die Abtritte direct in das Wasser. Hauptsächlich aber hat die Stadt sich die Gelegenheit dieser natürlichen Entwässerung nicht entgehen lassen, sondern hat die Canäle für Tagwässer theilweise in die Blau eingeleitet. Der Mündungsstellen der Blau in die Donau sind es, wie aus der Skizze ersichtlich, drei. Der weitaus der grössten Verunreinigung ausgesetzte Arm mündet ziemlich weit unterhalb der Stadt, er berührt also die Frage, in welchem Wasser gebadet werden soll, nicht. Von der 14 000 Einwohner zählenden bayrischen Stadt Neu-Ulm auf dem rechten Donauufer münden gleichfalls einige städtische Canäle in die Donau, doch sind die Zuflüsse von hier aus relativ spärlich. Aus dieser Darlegung ist ersichtlich, wo für das Baden reines Wasser und wo unreines zu erwarten ist. Auf den Gebrauch der Donau als Trink- und Nutzwasser ist die Stadt nicht angewiesen, dieselbe besitzt eine für diese Zwecke sowie für Feuerlöschen und Strassenreinigung völlig ausreichende vortreffliche Wasserleitung.

Es kam mir bei meinen Untersuchungen der Donau nun darauf an, möglichst die Badeplätze als Untersuchungsstellen auszuwählen, sodann aber auch die Untersuchung soweit stromabwärts fortzusetzen, dass aus den Ergebnissen ein Schluss sollte gezogen werden können, in welchem Maasse in dem rasch strömenden Wasser eine Selbstreinigung stattfinde.

Die erste Untersuchung wurde am 30. October 1889 vorgenommen. Zur Ausführung derselben wurde mir von dem damaligen Commandeur des Pionier-Bataillons, dem inzwischen verstorbenen Hrn. Major Gaede, ein Ponton mit der nöthigen Bemannung in entgegenkommendster Weise zur Verfügung gestellt. Dampfer gehen auf der Donau bei Ulm nicht, und der Nachenschifffahrt stehen insofern Schwierigkeiten im Wege, als die sehr starke Strömung kein Fahren stromaufwärts gestattet, die Nachen, bezw. Pontons vielmehr mit grosser Mühe stromaufwärts „gestreitelt“ werden müssen. Dieser Umstand hat verhindert, die Untersuchung bis Elchingen auf einmal vorzunehmen. Es sind deshalb die Keimzahlen von den Entnahmestellen XIII und XIV mit den übrigen nicht vergleichbar, da bei dieser ersten Untersuchung an diesen zwei Entnahmestellen die Wasserproben erst am 1. November entnommen wurden.

Die ausgewählten Stellen sind auf der Skizze (Taf. VII) durch rothe □ bezeichnet. Sie waren folgende:

I. Donau oberhalb Illereinfluss. Wasser sehr ruhig, durch die weiter unten einströmende Iller zurückgestaut; weisse Blasen in der Mitte des Flusses. Probe entnommen 9 Uhr 50 Minuten Vormittags, 6 m vom rechten Ufer entfernt. Stromtiefe 1 m.

II. Iller unmittelbar vor Einfluss in die Donau. Rasch fliessendes klares Wasser, keine Blasen. Probe entnommen 3 m vom linken Illerufer. Stromtiefe 1 m.

III. H-M'sche Badeanstalt. Sehr klares Wasser. Probe entnommen 10 Uhr 15 Min., 6 m vom rechten Ufer. Stromtiefe 90 cm.

IV. Königl. bayrische Militärschwimmschule. Probe entnommen 10 Uhr 18 Min., 8 m vom rechten Ufer. Stromtiefe 90 cm.

V. Obere Fähre. Blasen auf dem Wasser. Probe entnommen 5 m vom linken Ufer. Stromtiefe 70 cm.

VI. Schwimmbad. Probe entnommen 8 m vom linken Ufer. Stromtiefe 1·50 m.

VII. Oberhalb der Donaubrücke (unterhalb der zwei Blau-Zuflüsse). Probe entnommen 6 m vom linken Ufer. Stromtiefe 50 cm.

VIII. M's Badeanstalt. Wasser sieht schmutzig aus und ist im Strom undurchsichtig. Keine Blasen. Schlachthausabwasser.

IX. Gegenüber Villa L. Probe entnommen 8 m vom rechten Ufer. Stromtiefe 60 cm.

X. Bei Bastion 24. Probe entnommen 7 m vom linken Ufer. Stromtiefe 70 cm.

XI. Königl. württ. Militärschwimmschule. Sehr trübes, undurchsichtiges Wasser. Probe entnommen 10 Uhr 45 Min., 6 m Abstand vom linken Ufer. Stromtiefe 1 m.

XII. Beim hohen Steg (oberhalb Blaueinmündung). Ziemlich durchsichtiges Wasser. Probe entnommen 10 Uhr 50 Min., 4 m Abstand vom linken Ufer.

Wenn auch, wie oben erwähnt, die Untersuchungen an den zwei folgenden Stellen nicht unmittelbar mit den übrigen verglichen werden können, so mögen sie wenigstens als allgemeine vorläufige Orientirung gelten und daher hier Platz finden.

Bei den Orten Thalfingen und Elchingen gehen Stege über die Donau. Von diesen aus wurden zur Wasserentnahme sterilisirte Gläser an einer Leine in den Strom hinabgelassen.

XIII. Thalfinger Steg. Färbung des Wassers im Strom grau. Auf demselben treiben Holz- und Papierstücke; keine Blasen.

XIV. Elchinger Steg. Wasser bis auf den Grund durchsichtig; wenig Blasen, dagegen treiben auf demselben Papierstücke, verbrannte Zündhölzchen und andere dem menschlichen Haushalt entstammende Gegenstände. Etwa 300 m oberhalb dieses Elchinger Steges eine Kiesbank, welche eine Wasserströmung gegen das linke Ufer zu veranlasst. Hier entsteht ein Wirbel von sehr schmutzigem mit bräunlich-gelben Blasen bedeckten Wasser. Hier allerlei Papier, Zündhölzer, Federn.

Die Keimzahlen bei den vorgenannten 14 Untersuchungen stellen sich wie folgt:

	Linkes Ufer	Rechtes Ufer
I. Donau, oberhalb Iller	470	—
II. Iller allein	—	320
III. H-M'sche Badeanstalt.	—	600
IV. Bayrische Militärschwimmschule .	—	400
V. Schwimmbassin	1100	—
VI. Oberhalb der Donaubrücke . . .	2926	—
VII. M's Badeanstalt	3120	—
VIII. Villa L	—	890
IX. Bastion 24	2322	—
X. Württemb. Militärschwimmschule .	2292	—
XI. Oberhalb dem hohen Steg . . .	2118	—
XII. Thalfinger Steg	(4736)	—
XIII. Elchinger Steg	(2992)	

Man erkennt hier ein Ansteigen und Abnehmen dieser Zahlenwerthe genau in dem Verhältniss wie es aus der örtlichen Lage a priori erwartet werden muss: Das Donauwasser tritt in einem Zustande der Reinheit in die Stadt ein, welche selbst manches noch als gut bezeichnete Trinkwasser nicht besitzt; es behält diese Reinheit auf dem rechten Ufer eine erhebliche Strecke bei und wird hier überhaupt relativ unbedeutend verunreinigt. Auf dem linken Ufer dagegen entspricht jeder Anstieg der Keimzahl genau einem der Blau-Zuflüsse, bezw. der Ausmündung eines städtischen Abwassercanals. Nachdem der letzte derartige Zufluss oberhalb der Entnahmestelle VII in die Donau gelangt ist, nimmt die Keimzahl wieder ab, jedoch nur in mässigem Grade, so dass bei dieser Untersuchung das Wasser bei der württembergischen Militärschwimmschule noch die fünffache Menge der Bakterien enthielt, mit welchen es in die Stadt eingetreten war.

Später habe ich noch drei Untersuchungen ausgeführt; bei der ersten derselben entnahm ich die Wasserproben von den verschiedenen Brücken, Stegen und Fähren aus, die zwei darauf folgenden habe ich bei Gelegenheit von grösseren Vergnügungswasserfahrten ausgeführt, was den Vortheil hatte, dass ich eine grössere Strecke als sonst der Untersuchung unterwerfen konnte.

Die Ergebnisse meiner zweiten Untersuchung (am 18. December 1889) waren folgende:

	Keimzahl
I. Oberhalb der Eisenbahnbrücke	896
II. Obere Fähre	1266
III. Donaubrücke	1236
IV. Gänsthor	1896
V. Beim Wasenmeister	4984
VI. Beim hohen Steg (oberhalb der Blau)	3360
VII. Beim hohen Steg (unterhalb der Blau)	4554
VIII. Steinhäule	3300
IX. Thalfinger Steg	2672
X. Elchinger Steg	1708

Die Zahlen haben hier keine solche unmittelbare Abhängigkeit von den einzelnen Zuflüssen erkennen lassen wie bei der ersten Untersuchung. So ist bei der Untersuchung V eine durch örtliche Verhältnisse nicht motivirte Steigerung der Keimzahl zu Tage getreten; vom „Gänsthor" bis zum „Wasenmeister" nimmt die Donau keine Schmutzwässer auf; und dass es sich nicht um etwas ganz Zufälliges handelt, geht aus der gleichfalls hohen Zahl bei Untersuchung VI hervor. Ich glaube, dass in der rasch fliessenden Donau die Zuflüsse, deren Unreinheit ja nicht continuirlich dieselbe ist, sondern stossweise wechselt, auch in dem Flusse nicht sehr rasch zur Mischung gelangen. Die nächstfolgende Untersuchung zeigt durch ihre geringen absoluten Zahlen ganz erstaunlich, wie unmittelbar abhängig die Reinheit des Wassers von dem augenblicklichen Zufluss von Schmutzwasser ist. Die betreffenden Proben wurden am 1. August 1890, einem Sonntag Nachmittag zwischen 2 und 4 Uhr, also zu einer Zeit entnommen, zu welcher weder Gewerbe noch Haushaltungen Abwasser dem Fluss übergeben. Es war schon mehrere Tage kein Regen gefallen, der Strom krystallklar. In Günzburg wurden die Wasserproben in einem guten Keller bis zum

Abend aufbewahrt; über Nacht in meiner Wohnung im Eisschrank gehalten und am folgenden Morgen verarbeitet. Sie waren somit in einer für das Konstantbleiben des Keimgehaltes möglichst günstigen Temperatur von 9—12° C. geblieben. Dass während der Aufbewahrung keine nennenswerthe Vermehrung der Keime stattgefunden hatte, geht gleichfalls aus den sehr niedrigen Zahlen hervor. Dieselben sind:

	Keime in 1 ccm Wasser
I. Unterhalb der Eisenbahnbrücke . . .	52
II. Beim hohen Steg (unterhalb der Blau)	240
III. Bei Thalfingen	160
IV. Bei Elchingen	260
V. Bei Leipheim	149
VI. Bei Günzburg	192

Noch eine weitere, gleichfalls im Hochsommer, am 22. Juli 1891, einem Werktag, Mittags zwischen 2 und 3 Uhr vorgenommene Wasseruntersuchung ergab wiederum ein gesetzmässiges, von den Zuflüssen abhängiges Ansteigen der Keimzahlen, wenn auch hier ebenfalls einige Werthe sich finden, welche unmotivirt niedrig sind. Am Tage der Entnahme, einem Mittwoch, war das Wetter sehr schön, das Wasser ziemlich klar, doch hatten an den vorher gegangenen Tagen einige Gewitterregen den Strom geschwellt und demselben vielleicht mancherlei Unrath von den Ufern zugeführt, besonders aber am Kiesgrund abgesetzte Stoffe aufgewühlt. Die bei einer Nachenfahrt entnommenen Proben wurden sofort an Ort und Stelle (Steinhäule) in mit Gelatine beschickte Roszahegky'sche Flaschen übertragen und zwar je 0·5 ccm Wasser pro Probe.

Nachdem die mit dem Wasser inficirte Gelatine flach ausgebreitet in den Flaschen erstarrt war, wurden diese verpackt und sofort durch einen Diener in's Laboratorium nach Ulm zurückgebracht.

Das Ergebniss war folgendes:

	Keime in 1 ccm Wasser
I. Oberhalb der Eisenbahnbrücke . . .	270
II. Bei M's Badeanstalt	55 440
III. Bei der Trassmühle	788
IV. Bei der K. W. Militärschwimmschule .	97 020
V. Oberhalb dem „hohen Steg"	1 250
VI. Beim Steinhäule (unterhalb d. hohen Steg)	131 670

Es drücken sich also auch bei dieser letzten Untersuchung die örtlichen Verhältnisse in den gefundenen Keimzahlen sehr deutlich aus: die Donau tritt in sehr reinem Zustand in die Stadt ein; nachdem sie die drei Blauzuflüsse, sowie noch einige kleinere städtische Canäle aufgenommen

hat (wovon derjenige, welcher beim städtischen Spital, hart unterhalb M's Badeanstalt liegt, und welcher neben vielen Strassensiehlen alle Abwässer des Spitals aufnimmt, besonderer Erwähnung werth ist), steigt der Keimgehalt ganz enorm. Erstaunlich niedrig ist derselbe weiter unten bei der Trassmühle gefunden worden; hier ist die Flossgasse, welche der Nachen befahren musste, sehr nahe dem rechten Ufer, man hat es also hier vorzugsweise mit dem reinen Illerwasser zu thun. Dass sich Donau und Iller sehr lange nicht völlig mischen, kann Jeder beobachten, der nach einem Regen sich die vereinigten Flüsse betrachtet; man sieht eine verschiedene Färbung der beiden Wässer der ganzen Stadt entlang. Auch in der Temperatur des Wassers drückt sich dies aus; die Donau führt auf der Illerseite im Sommer stets 1 bis 2 Grade kühleres Wasser als auf der linken Seite. Die auf Probe III folgende hohe Zahl der Probe IV ist der Ausdruck dafür, dass wir uns hier wieder näher dem linken Ufer befinden; hier war das Wasser auch von trübem Aussehen und so langsamer Strömung, dass man mehrere dort Badende stromaufwärts schwimmen sehen konnte, was in der Donau bei Ulm im freien Strom im Allgemeinen nicht möglich ist. Beim hohen Steg fand sich wieder näher dem rechten Ufer eine sehr mässige Keimzahl, welche ich auch wieder weniger der Selbstreinigung durch Sedimentiren als dem Umstande, dass die Probe dem reinen rechtsuferigen Illerwasser entstammte, zuschreiben möchte. Die Probe beim Steinhäule giebt wieder Kunde von der bedeutenden Menge von Schmutzstoffen, welche beim hohen Steg durch den letzten Blauarm der Donau zugeführt werden.

Diese Untersuchungen sind ja an Zahl zu gering und haben die verschiedenen hier noch weiter in Betracht kommenden örtlichen und physikalischen Verhältnisse, Stromtiefe und -Geschwindigkeit, Jahres- und Tageszeiten der Wasserentnahme, das specifische Gewicht des Wassers u. s. w. nicht genügend berücksichtigt, um zu der wichtigen Frage der Selbstreinigung der Flüsse einen massgebenden Beitrag zu liefern, aber sie erlauben in dieser Richtung wenigstens das Urtheil, dass eine Selbstreinigung auf die untersuchten ziemlich kurzen Strecken nicht nennenswerth zum Ausdruck kam. Ganz besonders möchte ich in dieser Richtung auf die oft unerwartet hohen, von den stattgefundenen Zuflüssen anscheinend unabhängigen Keimzahlen aufmerksam machen, welche beweisen, dass in einem Fluss mit solch' rascher Strömung und so wechselndem Strombett und Wasserstand, wie es die Donau bei Ulm ist, keine solche Gleichmässigkeit in der Mischung der Zuflüsse mit dem reinen Wasser und in dem Absetzen der Schmutzstoffe besteht, wie sie z. B. Frank[1] in der Spree gefunden hat und gerade auf die Bedeutung dieser

[1] *Diese Zeitschrift.* 1887. Bd. III.

ungleichmässigen Mischung für die Entstehung der in Rede stehenden und anderer Infectionskrankheiten möchte ich unten noch zurückkommen.

Im Uebrigen haben diese Untersuchungen als zweifellos ergeben, dass die Donau durch die Blau eine sehr erhebliche Verunreinigung erfährt und musste sich somit der Verdacht hauptsächlich darauf lenken, dass eben diese Blau es sei, welche dem Militärbadeplatz die Infectionsstoffe zuführe. Gestützt wurde dieser Verdacht noch weiter durch die Erwägung, dass die Civilbevölkerung, wie es scheint, ganz oder fast ganz von der Krankheit verschont geblieben war: ein Blick auf die Karte zeigt, dass die Ulmer Badeplätze sämmtlich oberhalb der Blaueinflüsse liegen, mit Ausnahme der M.'schen, welche jedoch weitaus die kleinste und wenigst besuchte von allen ist. Das sehr frequentirte Schwimmbassin liegt zwar unterhalb des „Kobelgrabens", dieser führt jedoch für gewöhnlich kein Wasser oder nur höchst spärliche Mengen, da er, durch Schleussen verschlossen, nur einen Ueberlauf bei starken Regengüssen darstellt; die Schleussen werden geschlossen gehalten, um den anderen Blauarmen die zum Treiben von Mühlen nöthige Wasserkraft zukommen zu lassen.

Die Civilbevölkerung bedient sich aber der Blau nur um Abwasser und Unrath in dieselbe abzugeben, entnommen wird dem Flüsschen in Ulm kein Wasser, weder zu gewerblichen noch zu hauswirthschaftlichen Zwecken.

Da bei der Civilbevölkerung keine Fälle von Weil'scher Krankheit vorkamen, so war auch die Vermuthung nicht berechtigt, dass die Ulmer Bevölkerung die Infectionsstoffe vermittelst der Blau in die Donau und an den militärischen Badeplatz gebracht habe. Die Ursache musste also in der Blau schon oberhalb Ulm gesucht werden. Die Blau kommt schon unrein nach Ulm, und da ist vor Allem das 2500 Einwohner zählende Dorf Söflingen, welches, wie aus der Skizze Tafel VII zu ersehen ist, in verschiedenen Richtungen von dem Flüsschen durchzogen wird. Es finden sich aber in diesem Dorfe noch viel mehr solcher Bäche; fast durch jede Strasse zieht ein solcher. Die Bevölkerung dieses Dorfes benutzt das Wasser im Oberlauf theilweise auch zum Waschen und Putzen im Hause, jedoch nicht als Trinkwasser. Dagegen münden von allen Seiten Rinnsteine, welche Jauche aus den Viehställen und von den Dunglagen führen, in diese Bäche ein.

Bei Nachforschungen in dieser Richtung begegnete ich einer Thatsache, welche geeignet schien, Licht in die Frage zu bringen. Ich erfuhr nämlich, dass in Söflingen schon seit mehreren Jahren eine Geflügelseuche auftrete, welche vorwiegend im Frühjahr, wenn das Geflügel die Bäche wieder aufsucht, beginne und dann

meist den Sommer über fortdauere, wogegen sie im Winter erlöscht. Befallen sollen hauptsächlich werden Enten und Gänse, aber auch Hühner. Auffallenderweise wurde mir von einer sehr verständigen Frau im genannten Dorfe, welche seit Jahren selbst eine grosse Zahl Geflügel hält, schon ohne Vorfrage mitgetheilt, dass die Erkrankungen stets fast ausschliesslich entlang dem „Bläule“ genannten Wasserlauf aufgetreten seien.

Es gelang mir nun, im Verlaufe von einem Jahre fünf Stück der Seuche erlegenen Geflügels zur Untersuchung zu erlangen. Es ist mir, seit ich auf die Seuche aufmerksam geworden, noch eine grössere Anzahl von Geflügel bezeichnet worden, welches derselben erlegen sei, bei der Indolenz der bäuerlichen Bevölkerung war es aber nicht möglich, diese Thierleichen zur Untersuchung zu erhalten, weil sie, bevor ich vom Eingehen dieser Thiere Kenntniss erhielt, — in die Blau geworfen worden waren!

Ich gehe zur Beschreibung dieser Untersuchungen über.

Es musste zunächst an eine der bisher bekannten Geflügelseuchen gedacht werden, besonders an die durch Vibrio Metschnikoff erzeugte; doch stellte sich bald heraus, dass keine dieser Krankheiten im Spiele war.

Die erste Untersuchung fiel in die Zeit, als ich noch mit meinem Fall I der Weil'schen Krankheit beschäftigt war, also in eine Zeit, in welcher ich, wie früher erwähnt, noch nicht in der Lage war, Thierversuche anzustellen, und so sind auch hier in dieser Beziehung meine späteren, bezw. letzten Untersuchungen die wesentlichsten und beweisendsten.

Fall 1.

Huhn I. Am 21. März 1890, Nachmittags $4^1/_2$ Uhr, wurde mir aus Söflingen ein todtes Huhn gebracht, welches am Morgen des selbigen Tages eingegangen war. Einige weitere Thiere, namentlich Enten und Gänse, sollen an den Tagen vorher eingegangen sein. Leider konnte ich nur dieses eine Stück erhalten. Section: Grosses, kräftiges, altes Huhn. Unterhautzellgewebe intensiv dunkel-goldgelb, icterisch verfärbt;[1] in demselben kleine Körnchen, aus Fett bestehend und von Senfkorngrösse eingelagert. Mesenterien gleichfalls icterisch. Leber etwas blass, fleckig; an einer Stelle mit einem ganz dünnen, grauweissen Belag überzogen. Die Serosa des Darmes im Ganzen nicht besonders geröthet, doch sind die grösseren Gefässe prall gefüllt; sehr kleine Ecchymosen auf der Schleimhaut; leichte Enteritis. Lungen, Milz, Nieren makroskopisch von normalem Aussehen. Mikroskopisch weist die Leber sehr bedeutende Verfettung auf. In Ausstrichen aus Lungen, Leber, Milz und

[1] Die Diagnose Icterus wurde auch von Hrn. Stadtthierarzt Motz ausgesprochen, noch bevor ich denselben über die näheren Umstände, welche diesen Fall so interessant machten, in Kenntniss gesetzt hatte.

Nieren, selbst mit dem Darminhalt, konnten keine Bakterien aufgefunden werden. Bei der weiteren Untersuchung der gehärteten Organe in Schnitten fanden sich in den Nieren kleine Nekrosenherde, sowie Stellen mit kleinzelliger Infiltration; ausserdem aber auch sowohl in den Nieren als in der Milz Bacillenhaufen. Die Bacillen erschienen ganz und gar in der Gestalt wie die in dem Falle I von fieberhaftem Icterus in den Schnitten gefundenen Organismen; besonders fiel die Transparenz und die starke Färbung der Pole auf; desgleichen bei vielen Individuen die Krümmung. Auf Taf. V, Fig. 1 ist ein Schnitt aus der Niere dieses Huhnes mit diesen Bacillen wiedergegeben. Auf dem Photogramm findet sich auch eine völlig vibrionenförmige Aneinanderlagerung der Einzelglieder; eine solche habe ich auch in Ausstrichen aus Reinculturen nicht selten beobachtet. Sehr zahlreich waren die Bacillen in den Schnitten nicht.

Auf den aus den Organen dieses Huhnes angelegten Gelatineplatten aus Herzblut, Leber, Milz, Nieren, Lunge und Darm begannen sich am dritten Tage Colonieen in ziemlich spärlicher Zahl zu entwickeln, welche zunächst einigermassen an Typhuscolonieen erinnerten; neben diesen entwickelten sich auch solche, welche, mit blossem Auge gesehen, als erhabene, glashelle, schwach gelblich gefärbte Tröpfchen der Gelatine aufsassen. Bei schwacher Vergrösserung sah man aber an allen diesen Colonieen einen Randbezirk, welcher sich in feinen Schlieren als dünner Belag auf der Gelatine ausbreitete. Bei Untersuchung der diese Colonieen zusammensetzenden Bakterien im gefärbten Ausstrichpräparat fanden sich Doppelstäbchen von meist sehr beträchtlicher Dicke, daneben aber auch viel kleinere, obwohl das Präparat aus einer Plattencolonie stammte. Bei Färbung mit Carbolfuchsin ohne Erwärmen sah man lückenbildende Kurzstäbchen bis zu Kokkenform; häufig längere Verbände, zuweilen auch gekrümmte Formen. Mit Methylviolett wurde nur mangelhafte Färbung erzielt. Bei Untersuchung im hängenden Tropfen zeigten sie dieselbe intensive Beweglichkeit, das lebhafte Durcheinanderschiessen, das Oscilliren, wenn sie irgendwo festgehalten waren. Dieser lebhaften Beweglichkeit entsprechend, findet man bei Untersuchung auf Geiselfäden die Bacillen an beiden Langseiten mit ganzen Schwärmen solcher besetzt, ganz in derselben Weise, wie dies bei den früher beschriebenen Culturen der Fall gewesen war und genau das Bild gebend, wie Geisseln des Bacillus proteus vulgaris.

Auch im übrigen culturellen Verhalten erwies sich bei diesen Bakterien Uebereinstimmung mit den früher erhaltenen Culturen, doch war die Tendenz zur Verflüssigung der Gelatine hier stets besonders stark: wohl hielten sich dieselben manchmal ziemlich lange auf der Platte nicht verflüssigend, mit der Zeit trat aber bei allen Verflüssigung ein. In den Stichculturen kam es, wenn die Temperatur ziemlich kühl war, zur Bildung einer Luftblase wie bei Cholera, bei etwas höherer Temperatur stellte sich Verflüssigung wie bei Finkler ein. Auf Agar im Brütschrank wuchsen die Culturen unter grünlicher Verfärbung des Nährbodens mit dichtem gelblich-weissen Belage innerhalb 48 Stunden; zuweilen traten im Agar Gasblasen auf. Auf Kartoffeln bildete sich derselbe gelbbraune Belag unter bleigrauer, später rothbrauner Verfärbung der Kartoffelsubstanz. In Bouillon stellte sich völlige Trübung ein, und es bildete sich ein reichlicher, dicker, gelblich-weisser Bodensatz.

Thierversuche an weissen Mäusen anzustellen war mir, wie erwähnt, aus äusseren Umständen erst Monate nach Obduction dieses Huhnes möglich. Es wurde eine Maus mit im Brütschrank auf Glycerin-Agar gewachsener Cultur an der Schwanzwurzel geimpft und eine zweite mit gleichfalls im Brütschrank gewachsener Bouilloncultur gefüttert. Sowohl die geimpfte als auch die gefütterte Maus blieben am Leben. Einen Monat später wiederholte ich den Impfversuch, indem ich in der S. 542 beschriebenen Weise 0·1 ccm einer Mischaufschwemmung frischer und alter Glycerin-Agar-Brütschrankcultur in die Bauchhöhle injicirte. Die Maus war am folgenden Tage schwer krank, fiel um, wenn das Glas, in welchem sie sass, geneigt wurde, erholte sich aber am Abend wieder und blieb von da an gesund.

Fall 2.

Huhn II. Im December 1890 brach die Krankheit unter einer kleinen Zucht junger Hühner wieder aus; mehrere derselben sollen leicht krank gewesen sein, dünne Excremente entleert und nicht gefressen haben; eines sei sehr krank gewesen und zwei starben. Davon war das erste sofort in die Blau geworfen worden, und nur das zweite konnte ich am 6. December zur Untersuchung erhalten. Section: Kein Icterus. Im Peritoneum ein plastisches, gelbes Exsudat; Lungen stark geröthet, besonders die linke. Milz nicht vergrössert; Leber makroskopisch ohne Abnormität. Nieren gross, blutreich. Der obere Dünndarm entzündet. Mikroskopisch: Verfettung der Leberzellen und Nierenepithelien; meist sehr feine Fetttröpfchen. Im Exsudat, im Blut, in Niere, Milz und Lungen vereinzelte Bacillen, etwas reichlicher im oberen Dünndarm; dieselben sind gross, zum Theil leicht gekrümmt; sie sind in Ausstrichen fast in Reincultur zu finden.

Zunächst wurden Culturen angelegt aus Niere, Milz, Leber, Lunge auf Glycerin-Agar (Brütschrank), sowie aus denselben Organen und dazu noch aus Herzblut, Darm und peritonealem Exsudat auf Gelatineplatten. Auf sämmtlichen schräg erstarrten Glycerin-Agarröhren war schon am folgenden Tage ein reichlicher dicker Belag gewachsen und das Glycerin-Agar war grünlich verfärbt. Auch auf den Gelatineplatten stellte sich aus allen Organen Wachsthum ein; nur die aus Milz angelegte blieb steril. Auf der Platte aus Leber wuchsen etwa 30, auf derjenigen aus Niere 5, auch aus Herzblut vereinzelte; reichliches Wachsthum stellte sich ein aus Lunge und Peritonealexsudat. Bei den aus dem Darm (Gewebe und Inhalt) angelegten Platten blieben die Verdünnungen I und II steril, die Originalplatte enthielt eine Anzahl Verflüssigungskrater, in welchen aber nur steril gebliebene Gewebsfetzen lagen. An einer solchen Stelle fand sich aber eine ganze Menge vom Gewebe herausgewachsener Colonieen der charakteristischen Bacillen.

Die auf diesen verschiedenen Gelatineplatten gewachsenen Colonieen producirten sich als feine klare Tröpfchen, bei schwacher Vergrösserung als kreisrunde, scharf contourirte, ziemlich blasse Colonieen und nahmen späterhin den früher beschriebenen Choleratypus an. Bei einzelnen entwickelte sich typhusähnliche Flächenausbreitung, bei anderen war exquisiter Proteustypus in der Flächenausbreitung zu erkennen; es zeigten sich

häufig völlig von der Muttercolonie losgelöste Inseln. Verflüssigung blieb dagegen hier völlig aus. Das Wachsthum im Gelatinestich bestand in einer in manchen Culturen besonders schön entwickelten baumförmigen Verzweigung, wie sie auf Taf. I, Fig. 7 zur Anschauung gebracht ist; der Stich nahm nach einigen Wochen eine braunrothe Farbe an; häufig entwickelten sich in der Gelatine Gasblasen, häufig setzten sich von der Oberflächenausbreitung nach unten zierliche Krystallbündel an; ebenso vom Stich aus. Im hängenden Tropfen zeigten sich sehr lebhaft bewegliche Bacillen. Ausstrichpräparate aus den flächenhaft ausgebreiteten Colonieen ergaben bei Färbung mit heissem Carbolfuchsin ganz charakteristisch dieselben grossen gekrümmten Bacillen, welche bei dem vorigen Falle, sowie bei den Fällen Weil'scher Krankheit gefunden waren. In Ausstrichen aus noch geschlossenen Colonieen waren mehr kurze Formen zu sehen, doch kamen auch hier lange, vielfach gekrümmte Scheinfäden zum Vorschein. Mit Gentianaviolett waren die Organismen nur schlecht färbbar, mit Carbolfuchsin ohne Erwärmen zeigten sie die Lückenbildung, nach Gram's Methode trat Entfärbung ein.

Nach einem Monat konnte ich die aus dem Hühnchen gewonnene Cultur auf eine weisse Maus verimpfen und zwar geschah dies in der schon früher erwähnten Weise: Aufschwemmung einer vier Wochen alten und einer frischen Cultur und hiervon Injection von $0 \cdot 1^{\text{ccm}}$ intraperitoneal. Die Maus zeigte sich am Abend nach der Impfung krank; am folgenden Morgen waren beide Augen durch Secret verklebt und Mittags (nach 24 Stunden) war sie todt. Section: In der Musculatur oberhalb des Sternum zwei Hämorrhagieen; sehr starke Injection aller Cutisgefässe; mässiger Ascites, nicht blutig gefärbt. Leber weich, brüchig, Milz bedeutend vergrössert; in den Lungen pneumonische Herde. Nieren ohne makroskopisch sichtbare Abnormität. Darm normal. In Ausstrichen aus Lungen und Leber waren die Bacillen massenhaft vorhanden, auch in der Milz ziemlich zahlreich.

Dieser Thierversuch wurde gleichzeitig mit den auf S. 542 und 579 beschriebenen ausgeführt; das Ergebniss desselben, die Krankheitserscheinungen, die Zeit des Eintritts des Todes, der anatomische und bakteriologische Befund bei allen diesen Thieren war vollkommen übereinstimmend. Durch das Culturverfahren erhielt ich aus den Organen dieser Maus die eingeimpften Bakterien wieder. Eine dieser Culturen zeigte in den späteren Wochen im Gelatinestich beginnende Verflüssigung; Bildung eines tiefen mit Flüssigkeit gefüllten Kraters, in dessen Umgebung ein Theil der Cultur sich ohne Verflüssigung flächenhaft ausbreitete; bei den späteren Umzüchtungen blieb dagegen jede Verflüssigung wieder aus.

Vom Dezember 1890 an kamen den Winter durch, soweit ich in Erfahrung bringen konnte, keine Geflügelerkrankungen in Söflingen mehr vor, bis um Mitte März 1891 die Seuche wieder losbrach; bei dieser Gelegenheit konnte ich drei Stück Geflügel, welche erlegen waren, der Untersuchung unterwerfen, und zwar eine Ente, ein Huhn und eine Gans.

Fall 3.

Ente. Das Thier war angeblich am 14. Abends plötzlich eingegangen. Am 16. früh kam es in meine Hände und wurde sofort untersucht. Obduction: Musculatur brüchig, dunkelroth. Leber auffallend gross, blass, brüchig mit unzähligen weissen Punkten bedeckt. Der Herzbeutel mit zahllosen punktförmigen Hämorrhagieen durchsetzt. Der Magen enthält gelbgrünen Schleim, Sand, Steine. Milz mässig vergrössert, fleckig. An den Nieren nichts Auffallendes. Darm frei von Entzündung; Lungen sehr blutreich, injicirt. Mikroskopische Untersuchung: Leber in colossalem Grade verfettet; von der acinösen Structur des Gewebes buchstäblich nichts mehr zu erkennen; Alles besteht aus Fetttropfen von den grössten bis zu den allerfeinsten. In den Lungen grosse Mengen von Kurzstäbchen, meist zu zweien, häufig auch allein, dann sehen sie fast wie Kokken aus. Auch in der Milz sehr zahlreich dieselben Bakterien.

Aus Lunge, Milz, Leber und Nieren wurden Gelatineplatten angelegt, ausserdem wurden zwei weisse Mäuse inficirt, der einen wurde ein Stückchen Lunge in die Bauchhöhle gebracht, die andere erhielt ein Milzstückchen unter die Haut an der Schwanzwurzel. Die beiden Mäuse starben, und zwar die in die Bauchhöhle inficirte nach 12, die subcutan inficirte nach 17 Stunden. Obduction der in die Bauchhöhle inficirten Maus: Aus der Wunde hängt ein Stück blutiges, vertrocknetes Bauchfell vor, (welches die Maus hervorgezerrt hat). Das eingeimpfte Gewebsstück liegt frei in der Bauchhöhle. Darm nirgends verletzt, aber da, wo das Stück lag, entzündet. Milz etwas vergrössert. Die Leber- und Nierenepithelien hochgradig verfettet. Im Herzblut massenhaft Bacillen, ebenso in der Leber, Lunge, Milz, Niere. — Obduction der subcutan geimpften Maus: Milz bedeutend vergrössert, enthält verfettete Zellen und massenhaft Bacillen; auch sonst mit den obigen übereinstimmende Befunde. Aus den Lungen der ersten und aus der Milz der zweiten Maus Gelatineplatten angelegt. Ueber die Ergebnisse des Culturverfahrens bei diesem, sowie bei den zwei noch folgenden Fällen, werde ich unten zusammen berichten.

Fall 4.

Huhn III. Am 16. Abends erhalten; dasselbe war am Morgen des 16. todt im Stalle gefunden worden. Untersuchung am 17. Obduction: Haut, bezw. Unterhautzellgewebe deutlich icterisch, besonders aber das Fettgewebe der Mesenterien. Leber nicht vergrössert, überhaupt zeigen die inneren Organe makroskopisch keine nennenswerthe Abnormität. Die mittleren Abschnitte des Dünndarms zeigen leichte Injection. In den Ausstrichen Bacillen nicht mit Sicherheit nachweisbar. Frische, mittels Gefriermikrotom hergestellte Schnitte weisen hochgradige Verfettung nicht bloss der Leber, sondern auch der Lungen und Nieren auf. Mit einem Stückchen Niere wurde Abends $5^1/_2$ Uhr eine Maus subcutan geimpft; dieselbe war am folgenden Morgen um 9 Uhr schwer krank; sie sass mit geschlossenen verklebten Augen und struppigem Fell zusammengekauert im Käfig; wurde das Glas bewegt, so fiel sie um. Gegen Abend erholte sie sich merklich; am

folgenden Tag war sie anscheinend wieder krank, erholte sich dann aber dauernd. Eine zweite, am 20. mit der noch aufbewahrten Lunge des Huhnes geimpfte Maus zeigte sich gleichfalls etwa 8 Stunden nach der Impfung nicht ganz munter, schloss die Augen und sträubte das Fell, erholte sich dann aber gleichfalls wieder.

Von Milz, Lunge, Leber, Niere des Huhnes wurden Gelatineplatten angelegt.

Fall 5.

Gans. Am 18. März Abends erhalten; dieselbe war angeblich am Morgen desselben Tages eingegangen. Obduction am 19. März Vormittags: Haut, bezw. Unterhautzellgewebe eigenthümlich diffus geröthet; Fett der Bauchhöhle intensiv icterisch. Herzbeutel mit zahllosen Hämorrhagieen durchsetzt. Im Herzbeutel 2 ^{ccm} blutig-röthliche Flüssigkeit. Leber wohl etwas vergrössert und mit feinen weissen Punkten ganz übersät. Der letzte Abschnitt des Dickdarms und dessen Mesenterium zeigen zahlreiche Hämorrhagieen. Im Dünn- und Dickdarm finden sich viele kleinere Ecchymosen, auch oberflächliche Geschwüre, bezw. Erosionen; dieselben geben dem Darm ein Aussehen ähnlich einem mit Typhusgeschwüren besetzten.

In Zupfpräparaten wurde hochgradige Verfettung der Leber, Lungen, Nieren und Milz nachgewiesen. In gefärbten Gewebsausstrichen liessen sich überaus zahlreiche kleine, fast kokkenähnliche und daneben weniger zahlreiche grosse Bacillen erkennen, welche sich stärker färbten als die kleinen, doch war an diesen Präparaten nicht zu entscheiden, ob es sich um zwei Arten von Bakterien oder um Zerfall der grossen Bacillen in kleine Einzelglieder handelte.

Aus der Milz dieser Gans wurde eine weisse Maus subcutan geimpft; dieselbe starb nach 16 Stunden. Obduction: Milz bedeutend vergrössert; Verfettung in allen Organen, Fetttropfen sogar im Herzblut. Ueberall sehr zahlreiche Bakterien. Die Grösse derselben schien in der Mitte zu stehen zwischen den grossen und den kleinen in der Gans selbst gefundenen. Die Taf. V, Fig. 2 ein Ausstrich aus Herzblut, giebt diese Bakterien wieder. Gelatineplatten wurden angelegt aus Herzblut, Leber und Darm der Gans, sowie aus der Milz der mit einem Organstück der Gans geimpften Maus.

Auf allen Gelatineplatten, welche aus den verschiedenen Organen dieser drei Stück Geflügel angelegt worden waren, desgleichen auf den Platten, welche von den Organen der durch Impfung getödteten Mäuse angelegt waren, entwickelten sich Culturen, welche unter einander völlig übereinstimmten. Bei Besichtigung mit blossem Auge erschienen die Colonieen wie feine helle Tröpfchen, welche in der Umgebung des auf die Gelatine mit übertragenen Organstückchens sehr dicht standen. Betrachtete man diese kleinen runden Colonieen mit schwacher Vergrösserung, so boten sie exquisit das schon mehrfach beschriebene Bild, welches ich als „Choleratypus“ bezeichnet habe; an Stellen aber, wo die Colonieen weniger dicht standen, kamen sie zu grösserer Entfaltung, erreichten die Oberfläche und bildeten hier stark gebuchtete Beläge; einzelne derselben mit einem Durchmesser bis etwa 1 ^{cm}. Verflüssigung der Gelatine blieb bei den ersten Plattenculturen aus, nach mehrmaligem Umzüchten auf Platten stellte sich das Verflüssigungs-

vermögen bei sämmtlichen Culturen ein und — was besonders merkwürdig war — mit den weiteren Umzüchtungen nahmen die in der Mitte verflüssigten und am Rande stark gebuchteten Oberflächencolonieen mehr und mehr den Proteustypus an, so dass sich schliesslich auf allen Platten zwischen geschlossenen kleinen, in der Tiefe sitzenden Colonieen grosse echte Proteuscolonieen vorfanden. Im Gelatinestich zeigte sich grüne Fluorescenz, desgleichen auf Glycerin-Agarculturen; hier kam es auch zuweilen zur Entwickelung von Gasblasen. Auf Kartoffeln entwickelte sich der Anfangs gelbliche, später braune Belag und die Kartoffeln erhielten den bleigrauen, später in's Braunrothe übergehenden Farbenton wie bei den früher beschriebenen Culturen. Die Bakterien, aus welchen die Colonieen bestanden, waren sehr lebhaft bewegliche Kurzstäbchen von überaus wechselnder Grösse in einem und demselben, einer jungen Plattencolonie entnommenen Präparate.

Das Verhalten dieser Bakterien gegen die Anilinfarben war genau dasselbe wie bisher beschrieben: etwas ablehnend gegen die gewöhnlichen wässerigen Farblösungen, bei Färbung mit Carbolfuchsin ohne Erwärmen starke Lückenbildung bis zu Zerrbildern, Carbolfuchsin oder Löffler'sche Lösung mit Erwärmen schöne Bilder; bei Gram'scher Methode Entfärbung.

Von den Reinculturen, welche auf den Gelatineplatten aus Fall 3, 4 und 5 erhalten waren, sowie von denjenigen, welche von den mit Organstücken unmittelbar geimpften und an der Impfung gestorbenen Mäusen stammten, wurden nunmehr weitere Mäuse an der Schwanzwurzel geimpft, und da stellte sich denn heraus, dass die kleinen, geschlossenen Colonieen, welche Choleracolonieen glichen, die für die Mäuse pathogenen Organismen waren. Die zwei Mäuse, welche mit solchen Culturen geimpft waren, die schon vermittelst der directen Infection je eine Maus passirt hatten, starben nach 21, bezw. 23 Stunden. Die Mäuse dagegen, welche mit direct aus den Geflügelorganen gewonnenen Culturen geimpft waren, erkrankten merkwürdigerweise nicht.

Aus den Organen dieser durch Infection mit solchen Reinculturen getödteten Mäuse wurden abermals Reinculturen angelegt und mit diesen wieder zwei Mäuse geimpft. (Die eine Cultur stammte also von der Ente, die andere von der Gans ab.) Beide Mäuse erlagen der Infection. In beiden Fällen war die Milz bedeutend vergrössert; in den Nierenepithelien und im Blute Fetttröpfchen; in einem Falle eine stark vergrösserte hämorrhagische Inguinaldrüse, welche gleichfalls hochgradige Verfettung aufwies. Der ganze Dünndarm in einem Falle intensiv entzündet. Die Bacillen waren in allen untersuchten Organen reichlich vorhanden, auch im Herzblut; hier jedoch spärlicher.

In Gewebsschnitten aus den Organen der inficirten Mäuse konnten die Bacillen in überaus reichlicher Menge und ebenso haufenweise angeordnet vorgefunden werden wie in den Organen der am Weil'schen Icterus Verstorbenen.

Ich habe schon oben erwähnt, dass die aus diesem Geflügel durch Züchtungsverfahren und mehrmalige erfolgreiche Verimpfung auf Mäuse gewonnenen Culturen im Verlaufe wiederholter Umzüchtungen auf Platten mehr und mehr die Eigenschaften von Proteusculturen annahmen. Es war daher von Interesse und konnte als eine Controle dienen, wenn man eine

solche, ich möchte sagen „zum Proteus degenerirte“ Cultur auch auf eine Maus verimpfte. Dies wurde ausgeführt und zwar beinahe drei Monate nach Beginn dieser Untersuchungen. Die an der Schwanzwurzel mit einer solchen Proteuscolonie geimpfte Maus starb nach 20 Stunden unter denselben Erscheinungen wie die früheren; in den Organen war Verfettung zu constatiren, auch fanden sich die Bakterien in Ausstrichen vor.

Nunmehr wurden auch die Fütterungsversuche wiederholt. Es wurde eine Bouilloncultur angelegt und im Brütschrank bei 37·5° gehalten; nachdem reichliches Wachsthum erfolgt war, wurde mit dieser Bouillon die Nahrung von zwei Mäusen inficirt. Nach zwei Tagen schienen beide Mäuse krank zu sein; die Augen waren verklebt; am folgenden Tage erholten sie sich aber wieder, und obgleich die Fütterung mit inficirtem Brot noch zehn Tage fortgesetzt wurde, traten keine neuen Krankheitserscheinungen mehr ein.

Aus den vorstehend mitgetheilten Untersuchungen geht hervor, dass es sich bei dem Söflinger Geflügel um eine Seuche handelt, als deren Ursache ich eine Bakterienart aufgefunden habe, welche in allen morphologischen und biologischen Merkmalen völlig übereinstimmt mit den vorher beschriebenen, bei dem fieberhaften Icterus aufgefundenen Bakterien. Diese Geflügelseuche ist, soweit ich übersehe, bis jetzt noch nicht als eine ätiologisch gesonderte beschrieben. Die von mir gefundenen Bakterien sind sicher nicht identisch mit den Bacillen der Hühnercholera; von diesen unterscheiden sie sich durch ihre Beweglichkeit und dadurch, dass sie auf Kartoffeln gut gedeihen; dieselben Merkmale lassen sie auch unterscheiden von dem Bacillus gallinarum E. Klein's. Eher denkbar wäre die Möglichkeit einer Identität meiner Bakterien mit den gleichfalls von Klein beschriebenen Bakterien der „Grouse disease“; diese zeigen sowohl in ihrer Form als in ihren Wachsthumserscheinungen auf der Gelatineplatte gewisse pleomorphe Eigenschaften, wenn auch das Auftreten eigentlicher Proteustypen von Klein nicht beschrieben wird. Auch die von diesem Autor in seiner zweiten Arbeit mitgetheilte Beweglichkeit ist ein übereinstimmendes Merkmal, ebenso die Thatsache des Wachsthums auf Kartoffeln. Andererseits haben Klein's Culturen anscheinend niemals die Gelatine verflüssigt, während die meinigen sich durch grosse Variabilität ihrer peptonisirenden Kraft auszeichnen, allerdings habe auch ich bei gewissen Culturen (Fall 2, Huhn II) niemals ausgesprochene Verflüssigung gesehen. Weiter kann ich jedoch für jetzt nicht gehen, als die Möglichkeit zuzugeben, dass es sich bei Klein's und meinen Untersuchungen um identische oder verwandte Organismen handeln könnte. In Bezug auf die Frage, wie sich meine bei dem Geflügel gefundenen Bakterien zum Vibrio Metschnikoff verhalten.

kann ich mich auf das früher Gesagte berufen, da ich ja meine Bacillen der fieberhaften Gelbsucht und der Geflügelseuche als unter sich identisch bezeichnen muss.

Auch die Entscheidung der Frage, ob die Symptome und die anatomischen Veränderungen, welche ich bei dem von mir untersuchten Geflügel und meinen Versuchsthieren gefunden habe, übereinstimmen mit den bei den vorgenannten anderen Geflügelkrankheiten beobachteten Erscheinungen, muss späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Um so bestimmter aber kann ich aussprechen, dass nicht nur die bakteriologischen Befunde, sondern auch die gesammten pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Weil'schen Icterus einerseits, und bei unserer Geflügelseuche andererseits sich völlig deckende Bilder ergeben. Soll ich das diesen beiden Krankheitsgruppen gemeinsam zukommende anatomische Bild hier nochmals kurz skizziren, so finden wir in allen Fällen: hochgradige fettige Infiltration, bezw. Degeneration der Leber, meist auch der Nieren, parenchymatöse Nephritis, herdweise kleinzellige Infiltrationen und Nekrosenherde in diesen Organen und in der Milz, mässige Vergrösserung der letzteren; mehr oder weniger intensive Hyperämieen im Dünn- und Dickdarm (diese Erscheinung nicht constant) bis zur Bildung von grösseren und kleineren Blutaustritten in's Gewebe und zu kleinen Erosionen und Nekroseherden. Grössere und kleinere Hämorrhagieen in den parenchymatösen Organen, auf der äusseren Haut, besonders aber in den serösen Häuten. Endlich (beim Menschen fast regelmässig, bei dem Geflügel unter drei Hühnern zweimal beobachtet) Icterus. — Besonders eclatant war, auch schon beim makroskopischen Aussehen, die Uebereinstimmung in Fall IX der Fälle Weil'scher Krankheit und Fall 5 der Söflinger Geflügelseuche; hier boten die Hämorrhagieen und Erosionen auf der Darmschleimhaut, die Hämorrhagieen in den Mesenterien und die Petechien auf dem Herzbeutel so absolut gleiche Bilder, dass der Beobachter schon hieraus auf den Gedanken eines Zusammenhanges beider Krankheiten hingelenkt werden musste.

Ebenso verhielt es sich bezüglich der mikroskopischen Veränderungen: die Bilder, welche man bezüglich der Leber- und Nierenverfettung bei den zwei untersuchten Fällen fieberhaften Icterus erhält, sind genau dieselben wie die aus denselben Organen des Geflügels erhaltenen. Schliesslich ist die Uebereinstimmung im Aussehen und in der Anordnung der Bacillen im Gewebe in den verschiedenen Schnitten aus den beigegebenen Abbildungen (vgl. Taf. II Fig. 1 u. Taf. V Fig. 1) ohne Weiteres ersichtlich.

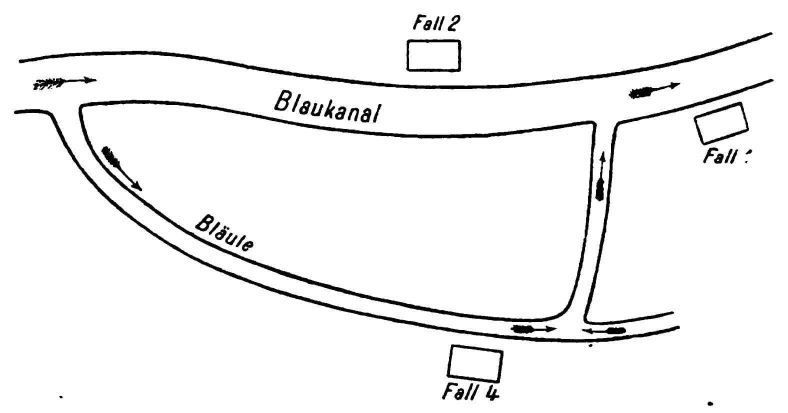
Darf ich somit den Nachweis, dass die Söflinger Geflügelseuche und die Ulmer Fälle Weil'scher Krankheit ätiologisch und anatomisch identische Krankheitsprocesse sind, als erbracht ansehen, so interessiren nun noch hauptsächlich drei Fragen:

1. Kommt die Weil'sche Krankheit auch unter den Bewohnern von Söflingen vor?

2. Kann der Infectionstoff von Söflingen aus in die Donau gelangen, und kann er im inficirten Wasser nachgewiesen werden?

3. Wie kommt die Krankheit an das Geflügel?

Die erste dieser Fragen kann ich mit Ja beantworten; ich verdanke Hrn. Dr. Hugger in Söflingen hierüber höchst interessante Mittheilungen, welche ich mit seiner freundlichen Erlaubniss hier wiedergebe. Derselbe hat folgende Fälle aus seiner Praxis sich aufgezeichnet.



„1. Franziska M., 65 Jahre alt, Wittwe, erkrankte am 10. September 1888 unter den Erscheinungen eines heftigen Icterus mit hohem Fieber und profuser Diarrhoe. Von Anfang an bestanden Delirien, starke Somnolenz, überhaupt sehr entwickelte Cerebralerscheinungen, ähnlich denjenigen bei Typhus. Ob Albuminurie vorhanden war, ist nicht aufgezeichnet. Genesung nach etwa 8 Tagen ohne Recidiv.

2. Marie Sch., 21 Jahre alt, erkrankte am 2. Februar 1889 an Icterus unter schweren Cerebralerscheinungen; starke Delirien. Tod am 9. Februar.

3. Georg D., Bauer auf Oberberghof (2·5 km nördlich von Söflingen), erkrankte am 12. Februar 1890 an schwerem Icterus mit hohem Fieber und starker Leberschwellung. Genesung nach 14 Tagen.

4. Johanna K. Ende Februar 1890 mit denselben Erscheinungen wie Fall 1, nur dass die icterische Färbung noch längere Zeit anhielt."

Was die örtliche Ausbreitung dieser Fälle betrifft, so entnehme ich der Mittheilung des Hrn. Dr. Hugger die vorstehende Skizze.

Man sieht also, sämmtliche in Söflingen selbst beobachtete Fälle sind in Häusern vorgekommen, welche an einem der Blauarme liegen und zwar einer davon an demjenigen, an welchem schon lange in überwiegender Zahl die Fälle der Geflügelseuche aufgetreten waren; der andere Fall (Fall 1) ereignete sich unterhalb der Einmündung des „Bläule“ in den Blaucanal, der dritte an dem Canal selbst, bezüglich des letzten ist es nicht möglich, der Infectionsquelle noch weiter nachzuspüren. Auffällig ist, dass alle diese vier Fälle nicht, wie sonst die Weil'sche Krankheit, in den Sommer fielen, sondern drei in den Februar, einer in den September. Dagegen ist daran zu erinnern, dass die Geflügelerkrankungen fast ausschliesslich auf den März fielen, und dass jedes Mal gerade, wenn sie auftraten, ungewöhnlich warme Witterung war, so dass ich mich der Ansicht nicht verschliessen kann, die Krankheit tritt bei dem Geflügel zu derjenigen Zeit auf, wenn es die Wasserläufe wieder aufsucht, und bei den Menschen zu der Zeit, wenn sie sich des Wassers zum Baden oder — wie in Söflingen — zu hauswirthschaftlichen Zwecken bedienen. Hierdurch scheint sich mir auch das häufigere Erkranken der weiblichen Bevölkerung in Söflingen (im Gegensatz zu allen bisherigen Beobachtungen) zu erklären: hier werden diejenigen inficirt, welche das Wasser zum Waschen und Scheuern gebrauchen.

Zur Beantwortung der zweiten Frage musste es Angesichts dieser Thatsachen, dass Krankheitsfälle, welche offenbar mit dem in unserer Garnison beobachteten infectiösen Icterus höchst übereinstimmendes Verhalten darbieten, in Söflingen an demselben Wasserlaufe sich ereignet hatten, an welchem auch die Geflügelerkrankungen fast ausschliesslich vorgekommen waren, und Angesichts des dringenden Verdachtes, welchen man bezüglich der Erkrankung unter den Mannschaften der Garnison auf eine Infection der Donau durch die Blau richtete, musste es, sage ich, von grösstem Werth sein, zu versuchen, den beim Geflügel gefundenen Erreger auch in dem betreffenden Wasserlaufe nachzuweisen. Die im März 1891 wieder heftiger ausgebrochene Seuche bot dazu die beste Gelegenheit, und es gelang mir in der That, die pathogenen Proteusculturen vermittelst des Thierexperimentes aus diesem Wasser zu erhalten. Das Verfahren war folgendes: am 20. März 1891 entnahm ich aus dem „Bläule“ zwei Wasserproben mittels steriler Gläser. Der Bach zeigte sich durch allerlei Unrath sehr verunreinigt. Unmittelbar vor einem Hause, wo zwei Tage zuvor zwei Hühner krepirt waren, fand sich das Wasser durch Schmutz theilweise gestaut und besass hier eine schillernde Haut. Hier wurde die erste Probe entnommen; eine

zweite Probe wurde 15 bis 20 m weiter abwärts geholt, an einer Stelle, an welcher soeben einige Enten den reichlich am Boden sitzenden Schlamm aufgewühlt hatten. Von den beiden Wasserproben wurden zunächst Gelatineplatten angelegt, da aber die bisher beobachteten Culturen in Folge ihrer grossen Variabilität keine sehr sicheren Anhaltspunkte zu bieten schienen, um sie aus zahlreichen anderen Colonieen herauszufinden, so wählte ich einen anderen Weg zu ihrer Auffindung. Ich brachte von jeder Wasserprobe 1 ccm in eine Röhre mit steriler Bouillon und stellte diese in den Brütschrank, von dem Gedanken ausgehend, dass so die eventuell pathogenen Bakterien gegenüber den anderen darin anwesenden unter die günstigsten Bedingungen gebracht seien. Nach zwei Tagen war die Bouillon stark getrübt und besass an der Oberfläche ein dünnes schleimiges Häutchen. Aus diesen beiden Bouillonröhren injicirte ich je einer weissen Maus 0·3 ccm in die Bauchhöhle. Zwei andere weisse Mäuse wurden ebenso mit den Söflinger Wasserproben unmittelbar inficirt und eine Maus erhielt zur Controle, ob der Eingriff an sich tödtlich wirke, 0·3 ccm Leitungswasser in die Bauchhöhle. Diese Controlmaus und die beiden mit dem Bläule-Wasser unmittelbar inficirten Mäuse blieben völlig munter; die zwei mit den Bouillonproben geimpften Mäuse starben nach 16 Stunden. Bei den beiden Thieren fand sich nicht nur hochgradige Verfettung von Leber und Nieren, sondern auch die rothen Blutkörperchen des Herzblutes waren mit feinsten Fetttröpfchen vollgestopft. Die Milz war in beiden Fällen bedeutend vergrössert. Der Darm war in seinen oberen Partieen injicirt. Leber, Milz und Nieren waren überfüllt mit Bakterien, auch im Herzblut waren solche sehr reichlich vorhanden: es fanden sich theils lange dicke Stäbchen, meist etwas gekrümmt, theils Doppelstäbchen, Kokkenformen; viele derselben erschienen etwas transparent; sie färbten sich nur mit Carbolfuchsin oder Löffler's Methylenblau unter Erwärmen gut und intensiv. Taf. VI Fig. 1 giebt ein Ausstrichpräparat aus der Milz einer solchen Maus wieder.

Bei der Aussaat aus Milz und Herzblut dieser Mäuse auf Gelatine (Esmarch'sche Rollröhren) fand sich in beiden Fällen übereinstimmend, dass auf den aus Herzblut angelegten Platten ausschliesslich unter sich völlig übereinstimmende Colonieen von flächenhafter (typhusähnlicher) Ausbreitung heranwuchsen, welche die Gelatine nicht verflüssigten; auf den aus Milz angelegten Rollröhren wuchs gleichfalls eine Reincultur die Gelatine verflüssigender, bei schwacher Vergrösserung das choleraähnliche Aussehen darbietender Colonieen. Die verflüssigenden wie die nicht verflüssigenden Colonieen bestanden aus sehr lebhaft beweglichen

Bacillen; die Art der Bewegung war genau dieselbe wie diese bei den bisher beschriebenen Organismen beobachtet wurde; auch gegenüber Farbstoffen verhielten sich dieselben ebenso wie die früher beschriebenen und endlich bot das Wachsthum im Gelatinestich, sowie auf Glycerin-Agar und Kartoffeln dieselben Erscheinungen dar, wie die bisher beschriebenen Culturen. Insbesondere aber war zwischen diesen zwei aus den Organen ein und desselben Thieres gezüchteten Reinculturen der einzige Unterschied der des verschiedenen Peptonisirungsvermögens. Im Verlauf der späteren Umzüchtungen behielt jede der beiden Culturen ihr eigenthümliches Peptonisirungsvermögen bei, im Uebrigen aber nahmen beide bei mehrmaliger Plattenumzüchtung ganz den Proteuscharakter an, so dass man die verflüssigende Cultur als dem Proteus vulgaris, die nicht verflüssigende als dem Proteus Zenkeri am nächsten stehend zu bezeichnen hätte.

In Folge Abcommandirung konnte ich erst nach mehreren Wochen mit diesen Reinculturen Mäuse impfen. Ich inficirte Vormittags 11 Uhr je eine Maus an der Schwanzwurzel mit einer verflüssigenden und einer nicht verflüssigenden Gelatinecultur. Am Abend dieses Tages waren beide Mäuse krank; sie sassen mit geschlossenen, durch Secret verklebten Augen und gesträubtem Fell zitternd und mühsam athmend im Käfig ohne zu fressen; so blieb der Zustand über den folgenden Tag; am dritten Tage erholten sich aber beide Thiere wieder und blieben von da ab gesund. Zu einer Wiederholung dieser Thierexperimente, verbunden mit dem Versuche, die Culturen durch Züchtung in eiweissreicherem Nährsubstrat im Brütschrank virulenter zu machen, fehlte mir bisher noch die Zeit.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass der Infectionsstoff, welcher die Krankheit des Söflinger Geflügels herbeiführt, auch im Wasser sich nachweisbar und virulent zu erhalten vermag, dass er in einem Theile der nach kurzem fernerem Laufe in die Donau mündenden Blau (ca. 3 km) sich hat nachweisen lassen. Bedenkt man hierbei die schon früher erwähnte Thatsache, dass das krepirte Geflügel meist der Blau übergeben wird und nachweislich von dieser aus in die Donau abwärts geschwemmt wird, so wird der Zusammenhang zwischen den Erkrankungen der Mannschaften beim Baden und der Geflügelseuche in Söflingen in die Augen springen.

Hierbei möchte ich auf das zurückkommen, was ich bei der Bestimmung der Keimzahlen in der Donau hervorgehoben habe. Warum, wenn der Infectionsstoff auf dem angegebenen Wege von der Blau in die Donau gelangt, vertheilt sich derselbe nicht in dieser dermassen, dass entweder (wenn reichliche Infectionsstoffe hineingelangten) Massenerkrankungen unter den Badenden auftreten, oder dass der Infectionsstoff durch die

reichen Wassermassen bis zur Unschädlichkeit verdünnt wird? Ich habe auf die zuweilen ganz unmotivirt hohen Keimzahlen hingewiesen, welche den im Uebrigen gesetzmässig verlaufenden Anstieg und Abfall der Zahlenwerthe brüsk unterbrechen; es handelt sich hier eben nicht um lösliche Stoffe, sondern um körperliche; daher kommt es nicht zu einer homogenen Mischung, sondern viele Unreinigkeiten bleiben mehr compakt beisammen, und hier führen die pathogenen Bakterien eine für länger gesicherte Existenz weiter. Namentlich aber gelangen feste Substanzen, Koth, Stallstreu- und Futterreste, ja besonders das krepirte Geflügel aus der Blau die Donau hinab. Solche feste Körper geben das Transportmittel ab; dabei werden die Gegenstände von Wasser umspült und ausgelaugt; es kommt z. B. zur Bildung solcher schillernder Kamhäute, wie ich sie in dem Bache in Söflingen gefunden und wehe Demjenigen, welcher zufällig mit einem Schlucke Badewassers ein Stückchen einer solchen Kamhaut in sich aufnimmt, das, getragen von einer Fettschicht des Körpers, dem es enstammt, daherschwimmt!

Gerade bei der Natur dieses Infectionsstoffes ist meines Erachtens dieser von mir angenommene Modus der Infection besonders zu beachten: handelt es sich ja doch um einen pathogen wirkenden Proteus; also eine Bakterienart, die sich in fäulnissfähigen Substanzen in ihrem wahren Elemente findet, die für den Kampf gegen concurrirende andere Bakterien auf's Beste ausgerüstet ist und von der schon seit Hauser's Untersuchungen bekannt ist, dass sie sehr giftige Stoffwechselproducte producirt. Ich bin der Ueberzeugung, dass gerade die Einverleibung relativ grösserer Mengen schon ausserhalb des Körpers gebildeter Toxine wichtige Vorbedingung ist für das Eindringen der Proteusbakterien in die Gewebe und in den menschlichen Kreislauf und für ihre Vermehrung innerhalb von Blut und Gewebe: für ihre Pathogenität im strengen Sinne des Wortes.

Hiermit bin ich schon in die Beantwortung der dritten Frage eingetreten: wie kommt die Seuche an das Söflinger Geflügel?

Mittheilungen über pathogene Proteusarten verdanken wir italienischen Forschern: zuerst hat Bordoni-Uffreduzzi[1] einen Proteus hominis capsulatus als Erreger einer neuen Infectionskrankheit des Menschen beschrieben. Besonders in dem zweiten der nach klinischem und anatomischem Verhalten etwas kurz geschilderten Fälle findet man ein namentlich meinem Falle IX nicht unähnliches Bild. Von Icterus, von fettiger Entartung der parenchymatösen Organe ist nichts beschrieben, wohl aber

[1] 1887 vorläufige Mittheilung in *Riforma medica* und *Centralblatt für Bakteriologie*, Bd. II, Nr. 3; sodann: *diese Zeitschrift*, 1888, Bd. III, S. 333.

von verschiedentlichen Hämorrhagieen und von Congestion der Baucheingeweide. Beide Kranken starben sehr frühzeitig, schon nach 4, bezw. 2 Tagen, so dass allerdings ein Icterus, wie er bei den Weil'schen Fällen bisher als pathognostisch angesehen wurde, ebenso wenig Zeit hatte, sich zu entwickeln, wie in meinem Falle IX. Bordoni-Uffreduzzi fand in diesen beiden Fällen Stäbchen, so lang und dick wie Milzbrandbacillen, meist in kleinen Gruppen angehäuft, jedoch nicht sehr zahlreich. Die von ihm gezüchteten Bakterien machen einen dem Proteus Zenkeri ähnlichen Formenkreis durch, unterscheiden sich aber sowohl von den gewöhnlichen Proteusarten als von den von mir in dieser Arbeit beschriebenen erstens durch den Besitz einer Kapsel (auch in der Cultur), zweitens dadurch, dass sie nach Gram sich färben und drittens dadurch, dass sie unbeweglich sind. Die pathogene Wirkung auf Mäuse ist, was die Krankheitserscheinungen, die Zeit, innerhalb welcher der Tod eintritt, und die anatomischen Veränderungen betrifft, derjenigen meiner Bakterien ziemlich ähnlich. Foà und Bonome haben alsdann mit dem Proteus capsulatus Bordoni-Uffreduzzi's weitere Untersuchungen angestellt, welche sie zu dem Schluss geführt haben, dass derselbe keine von den Proteusarten Hauser's verschiedene Species sei, sondern vielmehr dieser angehöre. Da der Hauser'sche Proteus eine sehr lebhafte Beweglichkeit besitzt, zu deren Vermittelung er (wie meine Bakterien auch) mit einem reichen Schwarm von Geisselfäden ausgerüstet ist, so muss sich wohl bei den Untersuchungen von Foà und Bonome auch am Proteus capsulatus Beweglichkeit gezeigt haben. Ein wesentlichster Unterschied wäre noch der, dass Bordoni-Uffreduzzi's Proteus sich nach der Gram'schen Methode färben lässt, die gewöhnlichen Proteusarten und mein pathogener Proteus hierbei entfärbt werden.

Die Akten über die Artabgrenzung dieser pleomorphen Bakteriengruppe sind noch nicht geschlossen, und auch meine vorliegenden Untersuchungen gehen nicht darauf aus, diese schwierige Frage zu einer endgültigen Lösung zu bringen; ich habe mir vielmehr die Aufgabe gestellt, den concreten Einzelfall, wo uns dieser pathogene Proteus entgegentritt, durch bakteriologische Methode und hygienische Nachforschung zu verfolgen, und in letzterer Richtung kann ich aus den Arbeiten der italienischen Forscher die Thatsache entnehmen, dass in Italien gefährliche, bezw. tödtliche Erkrankungen durch Proteusarten wiederholt und offenbar öfter wie bei uns bis jetzt beobachtet worden sind.

Diese Erwägung hat auch zu der Vermuthung geführt — und als mehr möchte ich sie noch nicht bezeichnen — dass unsere Söflinger Geflügelseuche und dadurch mittelbar die Weil'sche Krankheit in der Ulmer Garnison auf den umfangreichen Import italienischen

Geflügels bei uns zurückzuführen sein möchte. Eine wesentliche Stütze erhält diese Vermuthung durch eine Beobachtung, welche Hr. Dr. Hugger in Söflingen gemacht hat, dass nämlich von den in grossem Maassstabe Gärtnerei treibenden Einwohnern dieses Dorfes aus Italien krepirt angelangtes Geflügel den Geflügelhändlern abgekauft und zum Düngen benutzt wird.

Es würde sich sonach sehr wesentlich um die Frage handeln, ob wir einen specifisch pathogenen Proteus von den anderen Proteusarten zu unterscheiden haben, einen Proteus, welcher etwa beim italienischen Geflügel als Parasit angepasst ist und zuweilen von diesem auf den Menschen übergeht,[1] und welcher sich eben durch seine Pathogenität, Kapselbildung, mangelnde Beweglichkeit und Färbbarkeit nach der Gram'schen Methode von den Proteusarten Hauser's unterscheide, oder ob wir im pathogen wirkenden Proteus im Sinne C. Fränkel's[2] nur mehr einen Saprophyten sehen sollen, welcher durch Bildung besonders gefährlicher Toxine gelegentlich einmal zur putriden Intoxication führen und in solchen Fällen sogar auch ausnahmsweise in Blut und Gewebe eindringen und so vorübergehend echter Parasit werden kann.

Ich möchte mich mehr der letzteren Anschauung zuneigen. Schon die Bordoni-Uffreduzzi's Befunden widersprechenden Angaben von Foà und Bonome beweisen, wie auch diese Forscher vor dem Pleomorphismus ihrer Culturen wie vor einem Räthsel standen. Ferner haben die genannten Autoren, sowie auch Hauser, übereinstimmend mit mir eine bedeutende Abhängigkeit der Proteusculturen von Temperatureinflüssen und ähnlichen Factoren gesehen; ferner ist auch bei den Thierexperimenten insgesammt ein grosser Wechsel in der Virulenz hervorgetreten und hat sich dieselbe auch ihrerseits wieder von der Zusammensetzung des Nährbodens abhängig gezeigt. Endlich spricht die Thatsache, dass der Proteus beim Menschen in meinen Fällen keineswegs nur in Zusammenhang mit der Geflügelseuche aufgetreten ist, sondern dass es sich z. B. in meinem Falle IX notorisch um eine durch Proteus verursachte Wurstvergiftung gehandelt hat, entschieden dafür, dass der für gewöhnlich bei jeder Eiweissfäulniss betheiligte Proteus zeitweilig unter geeigneten Bedingungen eine hohe Pathogenität annehmen kann.

Diese Bedingungen sind wohl zum Theil klimatische, zum Theil aber auch werden sie in der chemischen Beschaffenheit des Nährsubstrates, in welchem die Bakterien saprophytisch in der Natur sich vermehren, zu

[1] Meines Wissens ist übrigens der pathogene Proteus bis jetzt als Parasit des Geflügels noch nicht beschrieben worden.

[2] C. Fraenkel. *Grundriss der Bakterienkunde.* Dritte Aufl. Seite 262.

suchen sein. Dass sodann, wenn der Proteus einmal pathogen geworden und durch mehrere Thiere gegangen ist, auch seine Culturen andere, mehr parasitische Eigenschaften annehmen, dass sie die „Proteusnatur“ mehr verleugnen und erst durch eine Art „Degeneration“ auf den künstlichen Nährböden wieder gewinnen auf Kosten ihrer Virulenz, das ist eine Thatsache, auf die ich bei der vorhergegangenen Beschreibung meiner Untersuchungen genügend glaube hingewiesen zu haben. Damit soll nicht geleugnet werden, dass dem aus dem thierischen Organismus durch Züchtung erhaltenen pathogenen Proteus noch Eigenschaften zukommen, welche ihn von den gemeinen Proteusarten unterscheiden und an und für sich zur Artabgrenzung ausreichend wären. Hierher gehört namentlich die Fluorescenz, und will man in diesem Sinne eine besondere Art annehmen — was vielleicht aus praktischen Gründen empfehlenswerth sein dürfte — so möchte ich für den von mir hier beschriebenen Proteus die Bezeichnung: „Bacillus Proteus fluorescens“ in Vorschlag bringen.

Ich möchte also den Proteusgruppen die Stellung geben, welche etwa die Bacillen des malignen Oedems einnehmen, als überall in der Natur verbreitete Bakterien, welche unter günstigen Umständen pathogene Eigenschaften bethätigen.

Nach dieser meiner Auffassung muss aber der Protus als weit gefährlicher denn die genannten Erdbakterien betrachtet werden, denn diese inficiren nur von Wunden aus und selbst dann nur, wenn ihnen die Bedingungen der Anaërobiose gesichert sind. Der Proteus aber inficirt vom Verdauungstractus aus, und er ist im Stande, in Wasser und gerade in verunreinigtem Wasser, in Jauche, nicht nur zu leben, sondern gerade hier seine gefährlichsten Toxine zu bilden.

Tritt der Proteus in Schmutzsubstanzen auf, so ist er bekanntlich der wirksamste Reiniger, weil Beförderer rascher Zersetzung der organischen Substanzen; unter für ihn günstigen Bedingungen wird er zu einem gefährlichen Feinde des Menschen und der Thiere.

Von diesem Standpunkte aus komme ich zu dem Schlusse, dass von Seiten verunreinigten Wassers noch ganz andere Gefahren für die Gesundheit der Menschen bestehen als nur die Uebertragung von Cholera, Typhus und Dysenterie; unsere Fälle schwersten infectiösen Icterus in der Ulmer Garnison, welche, wie ich glaube bewiesen zu haben, zum grössten Theil auf Infection durch verunreinigtes Donauwasser zuzückgeführt werden müssen, die ähnlichen Erkrankungen, welche Kirchner, Schaper, Pfuhl und Globig beschrieben und gleichfalls vom Genuss unreinen Flusswassers herleiten, endlich der Umstand, dass sogar das an Verschlucken von Schmutzwasser gewöhnte Geflügel einem — vielleicht unter südlichem Himmel

hoch virulent gewordenen — Proteus nicht Widerstand leisten kann — diese Thatsachen sollten meines Erachtens zur allgemeinen Anerkennung der Berechtigung der Forderung führen, dass die Einleitung von Abfallstoffen des menschlichen Haushaltes in die öffentlichen Wasserläufe nicht ferner geduldet werden darf.

Die Flüsse und Bäche sind ein Gemeingut der menschlichen Gesellschaft, und Keiner hat das Recht, ihr Wasser zu trüben. Auf die Selbstreinigung der Flüsse sich zu verlassen, mag den weiter oberhalb an einem Flusse Wohnenden immer leichter fallen als Denjenigen, welche unten wohnen; die Städte und Dörfer stehen häufig so dicht an einem Flusslauf aufgereiht, dass für ihre Bewohner der Trost der Selbstreinigung ihres Flusses illusorisch bleibt.

In kurzer Zusammenfassung der Ergebnisse vorstehender Untersuchungen gelange ich zu folgenden Schlusssätzen:

1. Der fieberhafte Icterus (Weil'sche Krankheit) ist eine acute Infectionskrankheit, welche symptomatisch, anatomisch und ätiologisch ein einheitliches und selbstständiges Krankheitsbild darstellt.

2. Die fragliche Krankheit hat insbesondere keine Gemeinschaft mit Abdominaltyphus, Recurrens oder der gewöhnlichen (durch Staphylokokken und Streptokokken hervorgerufenen) Septicämie.

3. Eine grössere Verwandtschaft zeigt die Krankheit mit der acuten gelben Leberatrophie und dem Gelbfieber; nur die ätiologische Erforschung der letztgenannten Krankheiten kann aber die Entscheidung bringen, ob die Weil'sche Krankheit mit einer dieser Affectionen identisch ist.

4. Die Erreger der Weil'schen Krankheit sind in Bakterien der pleomorphen Proteusgruppe zu erblicken.

5. Eine specifische pathogene Proteusart ist nicht anzunehmen; vielmehr können alle Proteusarten in einem gewissen Grade als pathogen bezeichnet werden. Die Artmerkmale sind unter den speciellen Lebensbedingungen dieser Bakterien noch hinreichend prägnant zur Unterscheidung: (Proteus hominis capsulatus Bordoni-Uffreduzzi's, mein Proteus fluorescens), aber diese Artmerkmale verwischen sich bei saprophytischen Existenzbedingungen relativ rasch.

6. Die Pathogenität der Proteusarten unterliegt grossen Schwankungen, welche durch ihre äusseren Lebensbedingungen bestimmt werden.

7. Unter den Factoren, welche die Virulenz der Proteusbakterien erhöhen, steht in erster Linie die mehrmalige Passage durch den Thierkörper; sodann ausserhalb desselben: hohe Temperatur, reicher Gehalt

des Nährmediums an Stickstoffsubstanzen; endlich vielleicht die Anwesenheit gewisser anderer Bakterien (Untersuchungen von Penzo[1]).

8. Unter den erwähnten günstigen Bedingungen kann der Proteus eigentliche pathogene Eigenschaften im engeren Sinne annehmen, d. h. er kann in Blut und Gewebe des Körpers eindringen und sich hier vermehren.

9. Unter den in Ziff. 6 und 7 angeführten Gesichtspunkten erscheinen alle stickstoffhaltigen faulenden Substanzen, Fleisch, Fische, durch Jauche verunreinigtes Wasser verdächtig nicht bloss Verdauungsstörungen, Intoxicationen, sondern schwere septische Infectionen herbeiführen zu können.

10. Bezüglich der in Ulm vorgekommenen Fälle Weil'scher Krankheit ist durch die vorliegenden Untersuchungen nachgewiesen, dass die überwiegende Mehrzahl derselben auf das Baden in einem durch inficirte Zuflüsse verunreinigten Wasser zurückgeführt werden muss.

11. Die Infection des Flusswassers mit hochvirulenten Proteusbakterien erfolgte daselbst durch eine an dem unreinen Donauzufluss, der Blau, aufgetretene Geflügelseuche.

12. Erreger dieser Geflügelseuche ist gleichfalls eine Proteusart, welche von der bei den Fällen Weil'scher Krankheit gefundenen sich nicht unterscheiden lässt.

13. Diese „pathogen gewordene" Proteusart konnte zur Zeit des Bestehens der Geflügelseuche in dem betreffenden Wasserlaufe nachgewiesen werden.

14. Da die infectiösen Stoffe in grösseren zusammenhängenden Massen fortgeschwemmt werden (Stallstreu, Mist, Thiercadaver), so ist ein Transport derselben in die Donau und die Möglichkeit der Infection der Menschen beim Baden in derselben gegeben.

15. Die geschilderten localen Verhältnisse, zusammengehalten mit den bekannten Lebenseigenschaften der Proteusbakterien, insbesondere mit ihrer Neigung, aus nützlichen Zerstörern organischer Abfälle zu gefährlichen, nicht bloss toxisch, sondern pathogen wirkenden Feinden sich umzuwandeln, geben das Recht, die Forderung aufzustellen, dass die öffentlichen Flussläufe nicht ferner mehr mit ungereinigten und undesinficirten Abwässern beladen werden dürfen.

Ich möchte diese Arbeit nicht schliessen, ohne meinem Freunde, Hrn. Hofrath Dr. Wacker in Ulm, für die liberale Ueberlassung seines Laboratoriums herzlichsten Dank zu sagen.

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. X. Nr. 25. S. 822.

Erklärung der Abbildungen.
(Taf. I—VII.)

Tafel I.

Fig. 1. Colonieen der bei fieberhaftem Icterus gefundenen Bakterien auf der Gelatineplatte in jugendlichem Stadium bei 70facher Vergrösserung.

Fig. 2. Dieselben Colonieen in älterem, verflüssigendem (Proteus-) Stadium. 70fache Vergrösserung.

Fig. 3. Dieselben in Gelatinestichcultur mit Cholera-Typus.

Fig. 4. Wachsthum auf Kartoffeln.

Fig. 5. Ausstrich aus Harnsediment von Fall II. Gezeichnet mit Zeiss $^1/_{12}$, Ocular 4.

Fig. 6. Theil einer grossen Plattencolonie des nicht verflüssigenden Typus; gezeichnet bei 70facher Vergrösserung.

Fig. 7. Stichcultur im nicht verflüssigenden Typus mit baumförmiger Verästelung an der Oberfläche.

Fig. 8. Stichcultur zur Veranschaulichung der Fluorescenz.

Fig. 9. Schnittpräparat aus Fall IX beim Menschen. Niere. Der Schnitt hat ein mit den Bakterien vollgestopftes Blutgefäss an der Theilungsstelle getroffen. Zeiss $^1/_{12}$, Ocular 2.

Fig. 10. Mit den Bakterien geimpfte, der Infection erlegene Mäuse; zur Veranschaulichung der Stellung, welche sie im Tode einzunehmen pflegen.

Tafel II.

Fig. 1. Schnitt aus Niere vom Menschen aus Fall I. Bacillenhaufen.

Fig. 2. Ausstrichpräparat aus Reincultur, gewonnen aus Fall I.

Tafel III.

Fig. 1. Klatschpräparat aus einer im Proteus-Typus (wie Taf. I, Fig. 2) gewachsenen Plattencolonie.

Fig. 2. Ausstrich aus Harnsediment von Fall III; grosser Bacillenhaufen.

Tafel IV.

Fig. 1. Klatschpräparat aus einer von Fall VI gewonnenen Plattencultur.

Fig. 2. Schnitt aus Niere vom Menschen; gewonnen von Fall IX; ein Blutgefäss von den Bacillen vollgestopft.

Tafel V.

Fig. 1. Nierenschnitt von Huhn I.

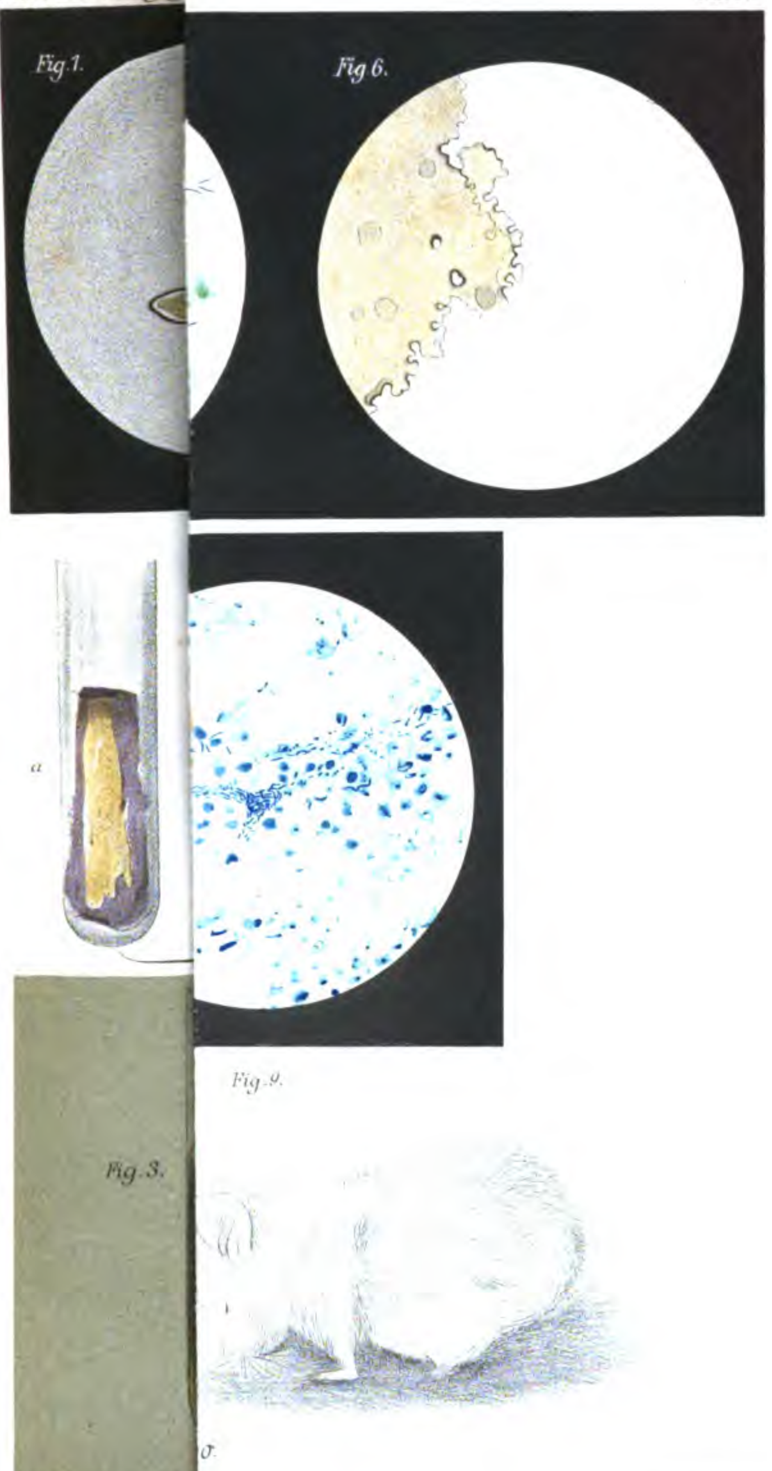
Fig. 2. Ausstrichpräparat aus dem Herzblut einer von den Culturen aus dem Geflügel geimpften Maus.

Tafel VI.

Fig. 1. Ausstrich aus der Milz einer mit dem inficirten Bachwasser geimpften Maus.

Tafel VII.

Plan von Ulm und Umgebung im Maassstab von 1:50000.



Lith. Anst. v. F. A. Funke, Leipzig.

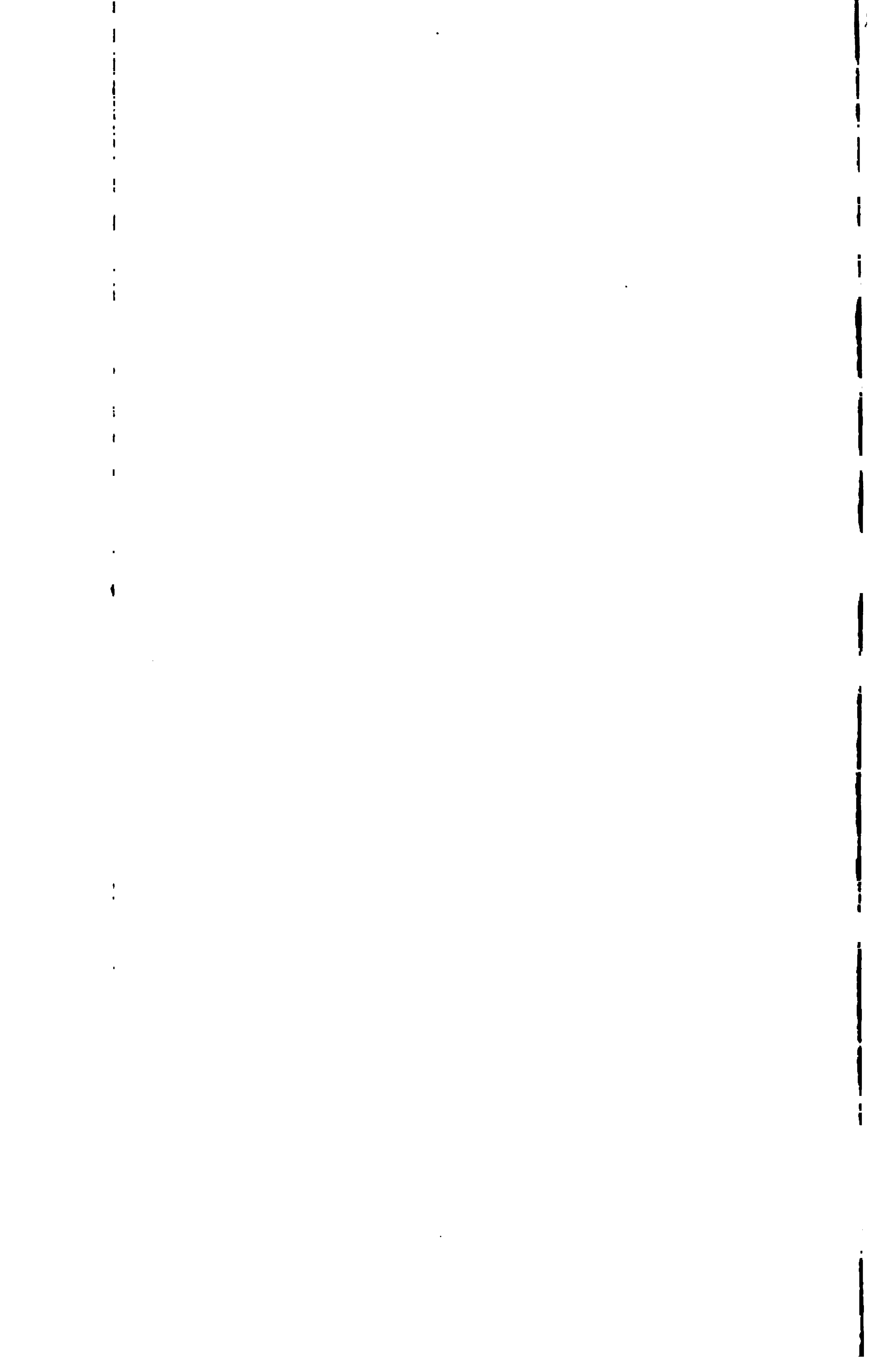


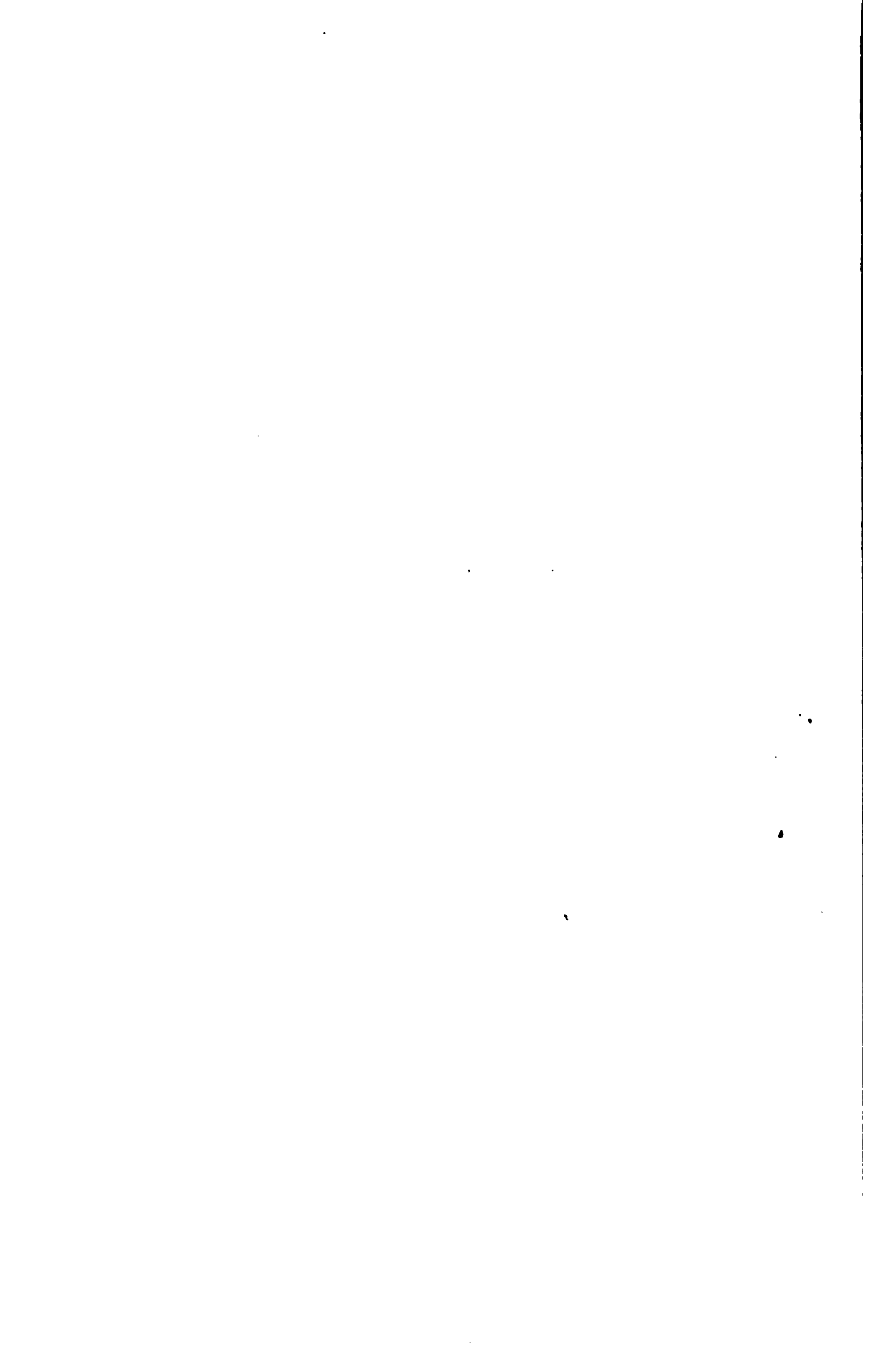


Fig. 1.



Fig. 2.

Verlag von Veit & Comp. Leipzig. Phot. u. Lichtdruck v. Julius Klinkhardt, Leipzig.



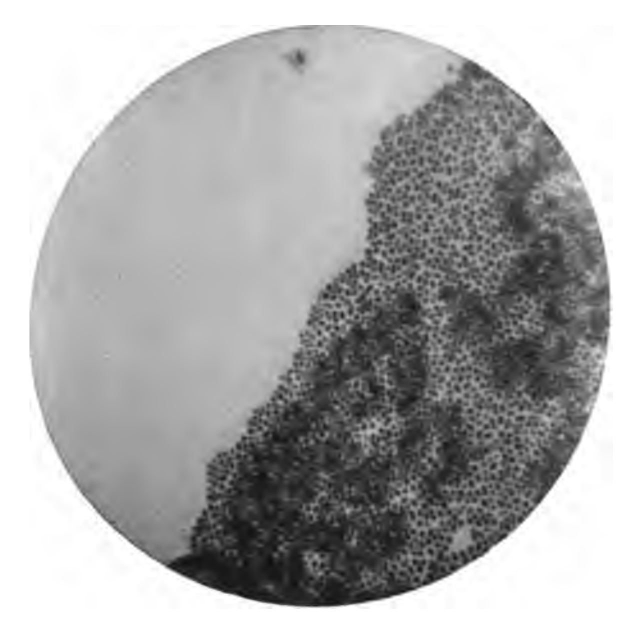
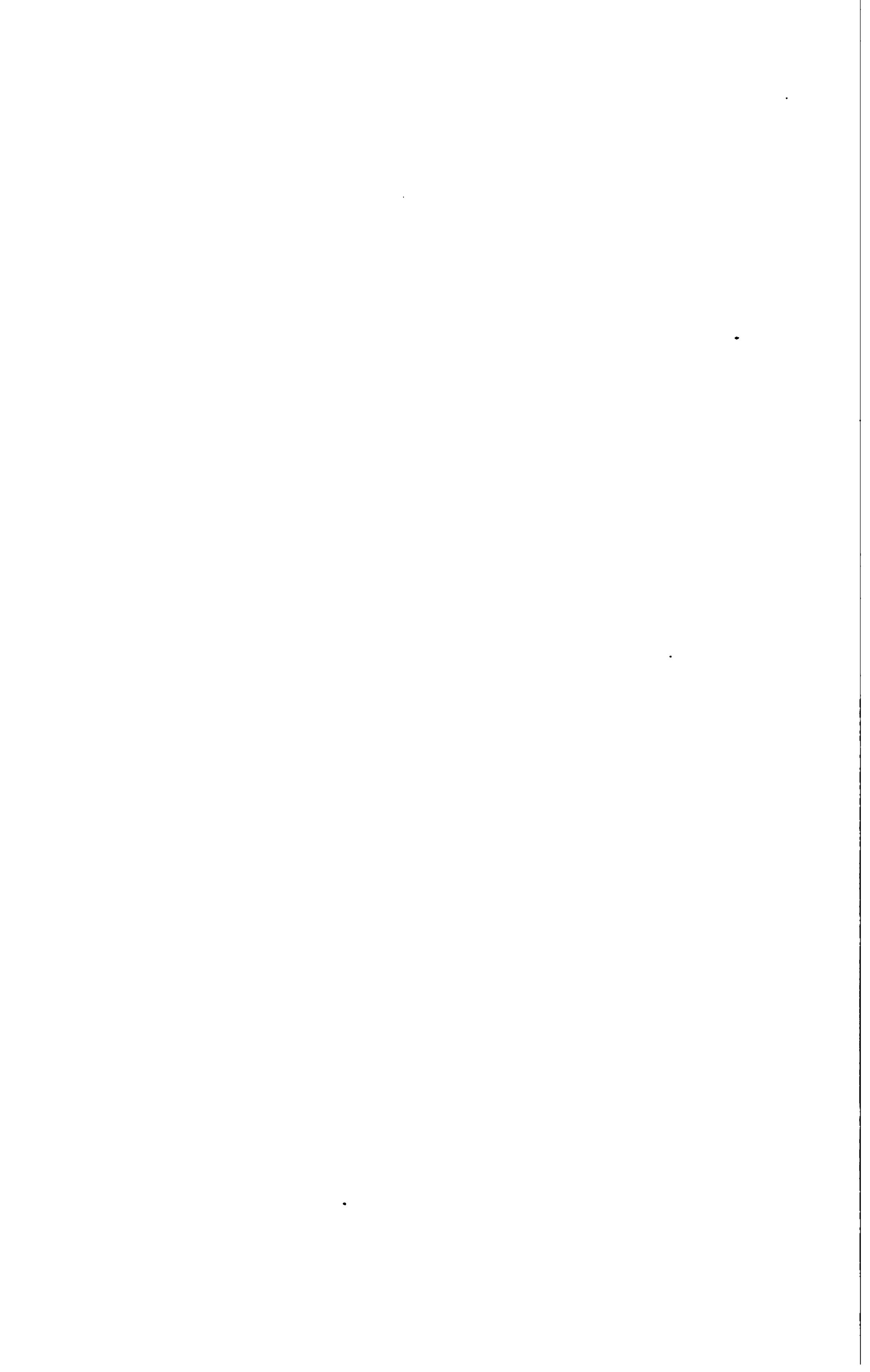


Fig. 1.



Fig. 2.

Verlag von Veit & Comp. Leipzig. Phot. u. Lichtdruck v. Julius Klinkhardt, Leipzig



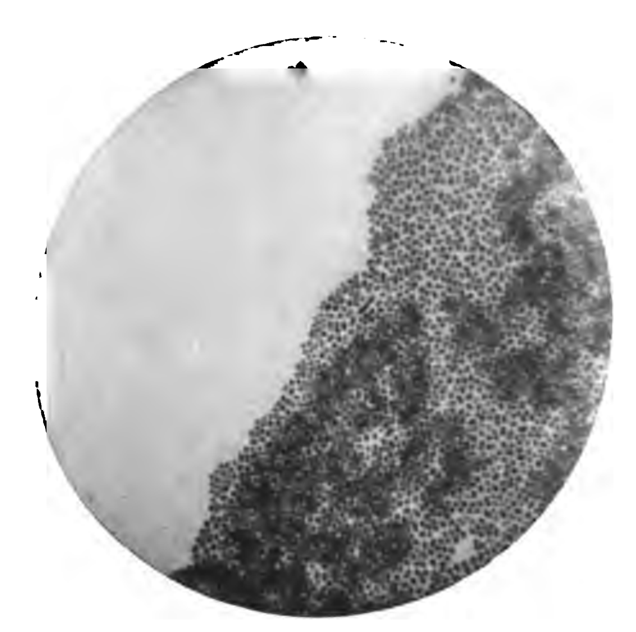


Fig. 1.

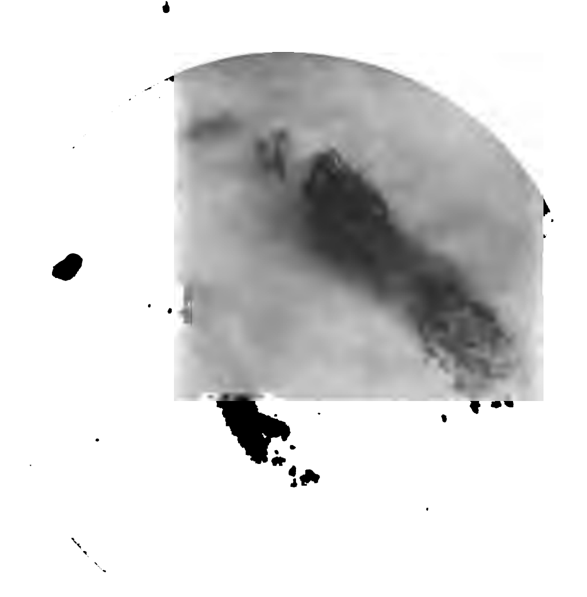
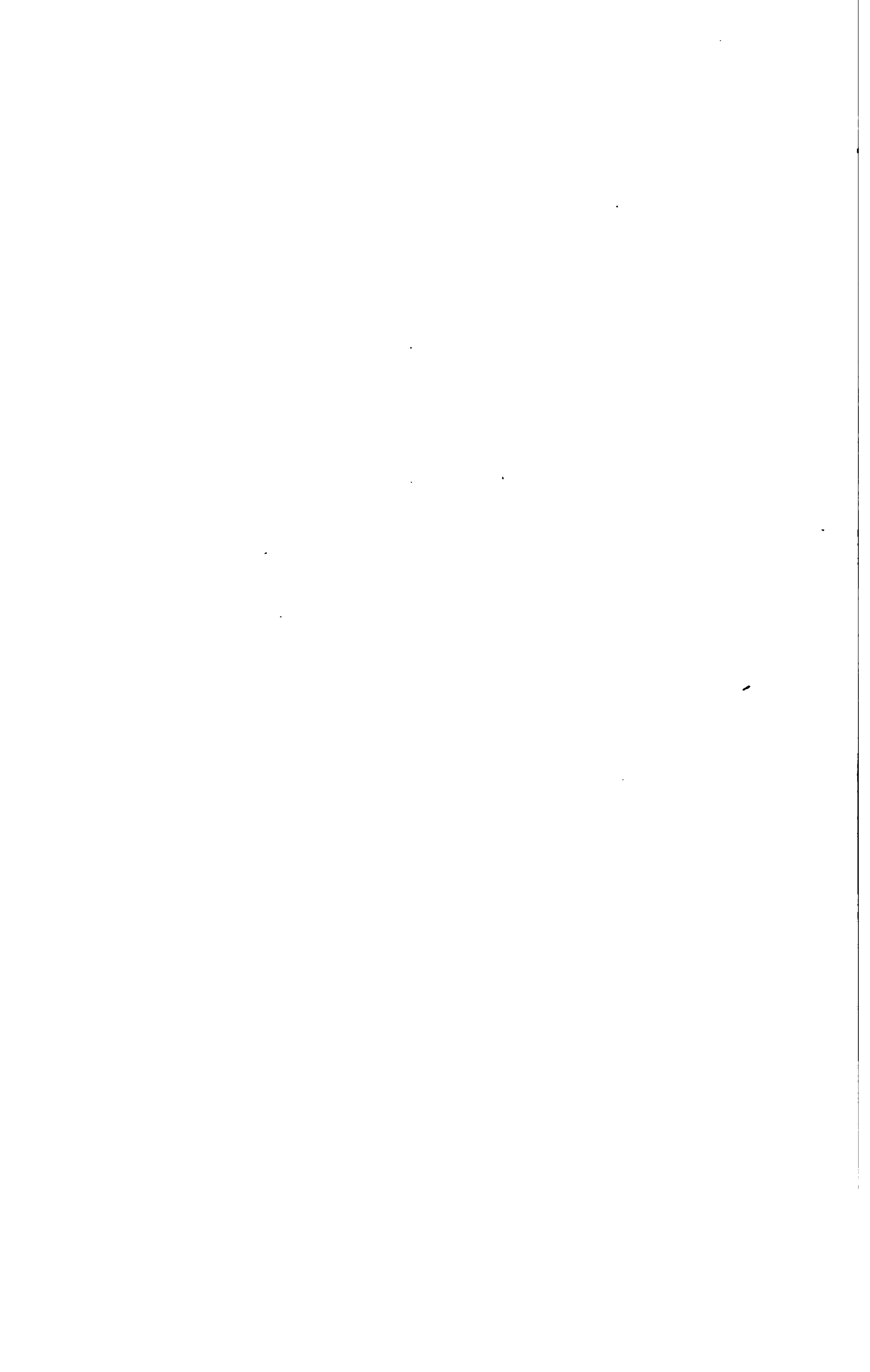
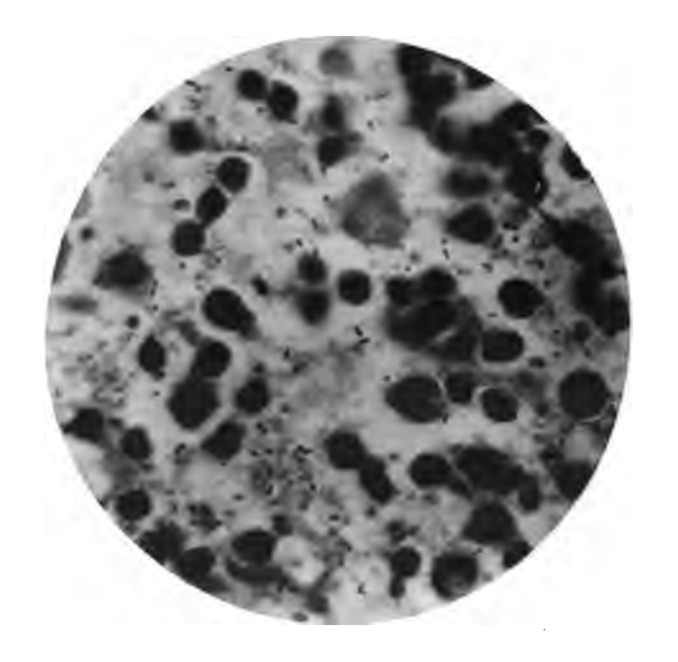


Fig. 2.

Verlag von Veit & Comp. Leipzig. Phot. u. Lichtdruck v. Julius Klinkhardt, Leipzig.





Verlag von Veit & Comp. Leipzig. Phot. u. Lichtdruck v. Julius Klinkhardt, Leipzig.

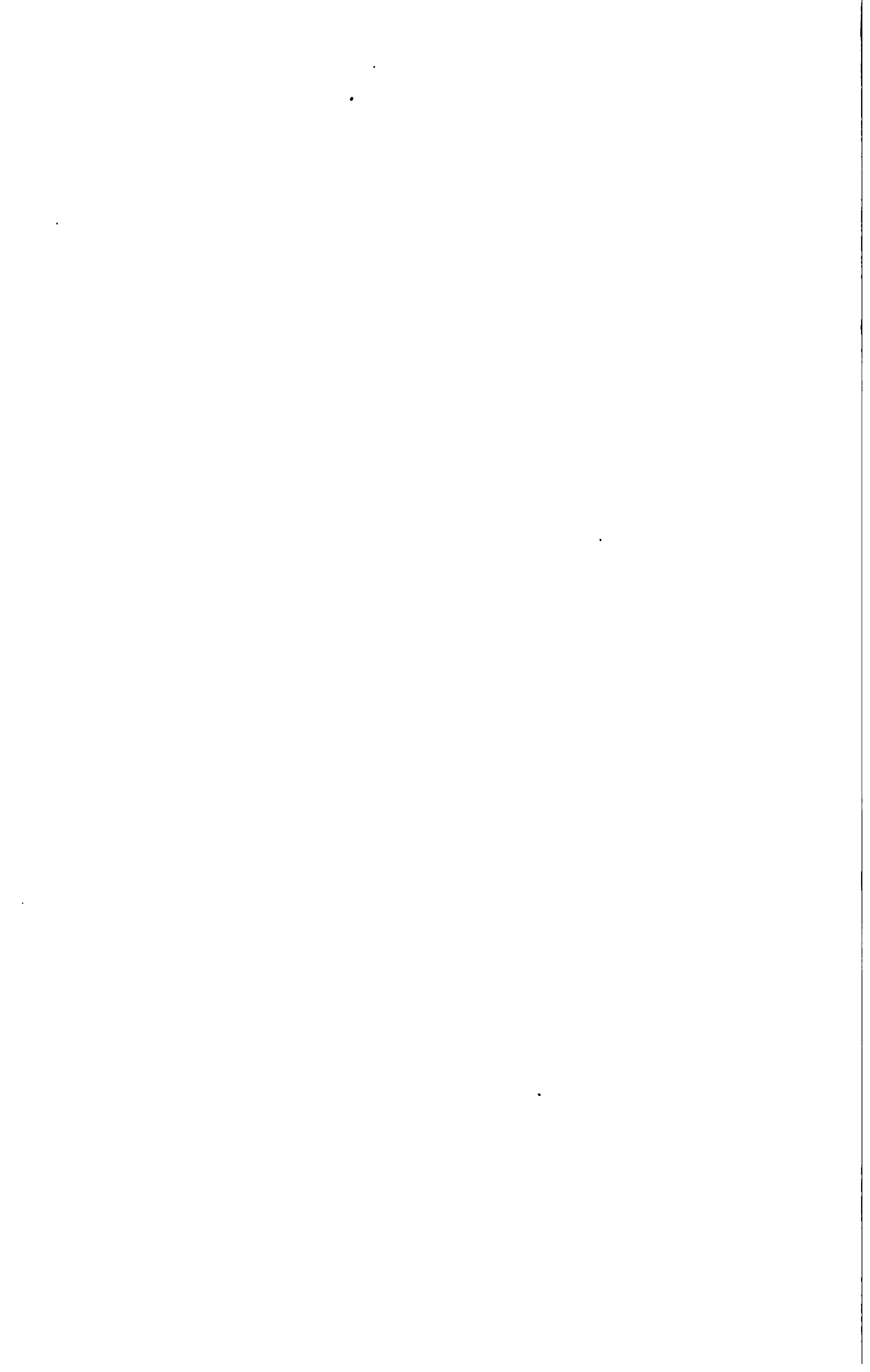




Fig. 1.



Fig. 2.

Verlag von Veit & Comp. Leipzig. Phot. u. Lichtdruck v. Julius Klinkhar'



